

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



ВЕСТНИК **анестезиологии** **и реаниматологии**

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

6 **ТОМ 22**
2025



**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И. П. ПАВЛОВА**

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

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, Российская Федерация

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,
Российская Федерация

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,
Российская Федерация

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

академик РАН, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Александрович Юрий Станиславович

д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Киров Михаил Юрьевич

член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Российская Федерация

Козлов Игорь Александрович

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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

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

Лаврентьева Афина

д. м. н., 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

Лекманов Андрей Устинович

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

Лихванцев Валерий Владимирович

д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского;
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского
государственного медицинского университета, Москва, Российская Федерация

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израйлевич

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

Никола Владимир Владимирович

д. м. н., доцент, ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»,
Москва, Российская Федерация

Остерманн Марлиес

PhD, Больница Гая и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

д. м. н., доцент, ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»,
Москва, Российская Федерация

Пырегов Алексей Викторович

д. м. н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии
имени академика В. И. Краснопольского», ГБУЗ МО «Научно-исследовательский
клинический институт детства МЗ МО», ФГБУ «Национальный медико-хирургический
центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Риммеле Томас

д. м. н., профессор, Университет Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

Шарипова Висолат Хамзаевна

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

Шеголев Алексей Валерианович

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

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



Vol. 22
6 2025

PAVLOV UNIVERSITY

**RUSSIAN FEDERATION
OF ANESTHESIOLOGISTS
AND REANIMATOLOGISTS**

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 University, Saint Petersburg, Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Moscow, Russian Federation

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Aleksey V. Vlasenko

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

Margarita A. Vyzhigina

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

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. Yeremenko

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Mikhail Yu. Kirov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State
Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Ekaterina A. Kondratieva

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

Igor A. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

MD, PhD, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology; Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
of First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysk State Medical University,
Barnaul, Russian Federation

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

Phd, MD, Guy's and Thomas' Hospital, London, UK

Thomas Rimmele

MD, PhD, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

Denis N. Protsenko

Doctor of Medical Sciences, Docent, Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow multidisciplinary Clinical center «Kommunarka», Moscow, Russian Federation

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics
and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Research Clinical Institute
of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, N. I. Pirogov National Medical
and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural state Medical University, Yekaterinburg,
Russian Federation

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department,
Moscow, Russian Federation

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

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, Russian Federation

Andrey G. Yavorovskiy

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

**«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 22, № 6, 2025

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций серия ПИ № ФС77-86085 от 06 октября 2023 г.

Периодичность – 6 раз в год**Тираж** – 1 000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Ответственный за выпуск

академик РАН, д. м. н., профессор Ю. С. Полушин

Корректор

В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28Подписан в печать 19.12.2025. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 18,25. Заказ № 282/25.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГН «Урал-Пресс»: индекс 20804.**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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 22, no. 6, 2025

Founded in 2003

Registration Certificate ПИ № ФС77-86085 as of October 06, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year**Run:** 1 000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022

Publication Manager

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu. S. Polushin

Corrector

V. V. Butakova

Layout and Computer Design

A. A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28Passed for printing 19.12.2025. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 18,25. Order № 282/25.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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

Лахин Р. Е., Геттуев А. Т., Михайлюк Ю. Ю., Арсентьев Л. В., Струков Е. Ю.

Модифицированный способ ультразвуковой оценки объема желудка для определения риска аспирации при различном положении пациента на операционном столе: проспективное наблюдательное исследование 6

Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В., Попов С. О., Кузнецова А. А.

Стимуляционная пупиллометрия как предиктор ноцицептивного ответа и инструмент сравнения регионарных блокад при торакоскопических оперативных вмешательствах (рандомизированное исследование) 14

Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Доспехов Д. В., Максимова А. А., Романова О. Е., Выжигина М. А.

Топографо-анатомическое обоснование безопасности проведения субтрансверзального способа паравертебральной блокады в сравнении с ESP-блокадой и паравертебральной блокадой в эксперименте на трупном нефиксированном материале 23

Maarif M. K., Musba A. T., Datu M. D., Gaus S., Wirawan N. S., Adil A.

Сравнение комбинации ибупрофена и парацетамола с кеторолаком и парацетамолом у пациенток, перенесших гинекологические операции: анализ уровня боли, показателей свертываемости крови и уровня интерлейкина-6 32

Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Жидиляев Д. В., Каданцева К. К., Короленок Е. М., Яковлев А. А., Кузовлев А. Н., Лихванцев В. В.

Динамическая оценка прогностических возможностей шкал FOUR, ШКГ и CRS-R у пациентов в хроническом критическом состоянии в результате мозговой катастрофы 39

Капшаов Н. З., Крюкова А. Е., Лейдерман И. Н., Маричев А. О.

Биоэлектрический импедансный анализ состава тела как инструмент оценки нутритивного статуса и прогнозирования клинического исхода после трансплантации сердца 48

Андрейченко С. А., Овчаров Д. О., Яцков К. В., Арболишвили Г. Н., Рахманов М. А., Клыпа Т. В.

Сравнительная оценка исходных значений комбинации биомаркеров при раннем прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом 58

Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Магомедов М. А., Шифман Е. М., Тюрин И. Н., Белоцерковский Б. З., Гришина Л. А., Колерова И. В., Быков А. О., Марухов А. В., Захаров М. В., Абдуллин Е. Т., Шапкин М. А., Калинин Е. Ю., Лосев Д. В.

Оценка эффективности экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном септическом шоке: проспективное интервенционное контролируемое исследование 67

Никитина Е. В., Илюкевич Г. В.

Влияние объема инфузионной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с острым тяжелым панкреатитом 80

Хоботникова С. Р., Хоботников Д. Н., Асиновская А. Ю., Попов О. С., Близнюк О. И., Сарана А. М., Щеголев А. В., Щербак С. Г.

Клинические показатели эффективности терапии олокизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 86

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Танашиян М. М., Ройтман Е. В., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Мазур А. С.

Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 1) 97

Ершова К. А., Шиндяпина Н. В., Кулигин А. В.

Прогнозирование развития уросепсиса: предикторы, методики, технологии 107

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кузьмина М. В., Храпов К. Н.

Применение блокады подвздошной фасции и блокады перикапсулярной группы нервов в рамках мультимодальной анальгезии после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы) 117

Ильина А. А., Петрова М. В., Ильин Д. В., Гречко А. В., Гудожникова В. В.

Применение гипокси-гиперокситерапии в клинической практике: перспективы использования в нейрореабилитации (обзор литературы) 128

Шакиров А. Р., Курочкин И. Н., Миронов П. И., Лутфарахманов И. И., Павлов В. Н.

Возможности применения спектроскопии комбинационного рассеяния света в фенотипировании пациентов с сепсисом (обзор литературы) 138

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Lakhin R. E., Gettuev A. T., Mikhailyuk Yu. Yu., Arsenyev L. V., Strukov E. Yu.

Modified method of ultrasound gastric volume assessment for evaluating the risk of aspiration in different patient positions on the operating table: a prospective observational study. 6

Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Y., Kavochkin A. A., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V., Popov S. O., Kuznetsova A. A.

Stimulation pupillometry as a predictor of the nociceptive response and a tool for comparing regional blockades during thoracoscopic operations (randomized trial) 14

Alekseyev A. A., Yavorovskiy A. G., Dospekhov D. V., Maksimova A. A., Romanova O. E., Vyzhigina M. A.

Topographic and anatomic justification of the safety of subtransversal method of paravertebral block in comparison with ESP block and paravertebral block in the experiment on unfixed cadaveric material 23

Maarif M. K., Musba A. T., Datu M. D., Gaus S., Wirawan N. S., Adil A.

Comparison of Ibuprofen and Paracetamol combination with Ketorolac and Paracetamol combination in patients undergoing gynecologic surgery: a review of pain level, coagulation profile, and interleukin-6 levels. 32

Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Zhidilyaev D. V., Kadantseva K. K., Korolenok E. M., Yakovlev A. A., Kuzovlev A. N., Likhvantsev V. V.

Dynamic assessment of the prognostic value of scoring systems FOUR, GCS and CRS-R in patients with chronic critical illness after acute brain injury. 39

Kanshaov N. Z., Kryukova A. E., Leyderman I. N., Marichev A. O.

Bioelectrical impedance analysis of body composition as a tool for assessing nutritional status and predicting clinical outcome after heart transplantation 48

Andreychenko S. A., Ovcharov D. O., Yatskov K. V., Arbolishvili G. N., Rakhmanov M. A., Klypa T. V.

Comparative assessment of baseline values of biomarker combinations in early prediction of mortality in patients with sepsis. 58

Masolitin S. V., Protsenko D. N., Magomedov M. A., Shifman E. M., Tyurin I. N., Belotserkovskiy B. Z., Grishina L. A., Kolerova I. V., Bykov A. O., Marukhov A. V., Zakharov M. V., Abdullin E. T., Shapkin M. A., Kalinin E. Yu., Losev D. V.

Evaluation of the efficacy of extracorporeal blood purification in abdominal septic shock: a prospective interventional controlled study 67

Nikitina E. V., Ilukevich G. V.

Effect of infusion therapy volume on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis 80

Khobotnikova S. R., Khobotnikov D. N., Asinovskaya A. Yu., Popov O. S., Bliznyuk O. I., Sarana A. M., Shchegolev A. V., Shcherbak S. G.

Clinical indicators of the efficacy of therapy with olokizumab in patients with COVID-19 infection 86

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Tanashyan M. M., Roitman E. V., Raskurazhev A. A., Kuznetsova P. I., Mazur A. S.

Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator / tissue plasminogen activator inhibitor-1 complex (Part 1). 97

Ershova K. A., Shindyapina N. V., Kuligin A. V.

Predicting the development of urosepsis: predictors, techniques, technologies 107

LITERATURE REVIEW

Kuzmina M. V., Khrapov K. N.

The use of fascia iliaca block and pericapsular nerve group block in the framework of multimodal analgesia after primary hip replacement (literature review) 117

Ilina A. A., Petrova M. V., Ilin D. V., Grechko A. V., Gudjonikova V. V.

Application of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in clinical practice: perspectives for use in neuro icu (literature review) 128

Shakirov A. R., Kurochkin I. N., Mironov P. I., Lutfarakhmanov I. I., Pavlov V. N.

Possibilities of application of raman spectroscopy in phenotyping of patients with sepsis (literature review). 138



© CC Коллектив авторов, 2025

<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-6-13>

Модифицированный способ ультразвуковой оценки объема желудка для определения риска аспирации при различном положении пациента на операционном столе: проспективное обсервационное наблюдательное исследование

Р. Е. ЛАХИН^{1, 2*}, А. Т. ГЕТТУЕВ³, Ю. Ю. МИХАЙЛЮК³, Л. В. АРСЕНТЬЕВ¹, Е. Ю. СТРУКОВ¹

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

³ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 01.09.2025 г.; дата рецензирования 26.09.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Разработанный модифицированный способ ультразвуковой оценки содержимого желудка в положении пациента с приподнятым головным концом операционного стола на 30° и при повороте операционного стола на правую сторону на 30° (положение 30/30) позволяет проводить оценку риска аспирации без необходимости физического поворота пациента на операционном столе и показывает высокую диагностическую ценность, сопоставимую с методом на правом боку. Однако неустойчивое положение пациента затрудняет его внедрение в клиническую практику и требует уменьшения углов наклона операционного стола.

Цель – сравнить данные ультразвуковой оценки объема желудка, рассчитанные по модифицированной формуле в положении пациента 30/30 на операционном столе и в положении пациента с приподнятым головным концом операционного стола 15° и поворотом на правую сторону операционного стола на 15° (положение 15/15).

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное обсервационное исследование включено 30 пациентов (14 мужчин, 16 женщин). Ультразвуковое исследование (УЗИ) антрального отдела желудка проводили в положении 15/15, 30/30, на правом боку. Объем содержимого желудка рассчитывался по модифицированной формуле для положений 15/15 и 30/30 и по формуле А. Perlas для положения на правом боку.

Результаты. После приема 200 мл яблочного сока антральный отдел желудка растягивался и становился более округлым, при этом хорошо заметна гипоэхогенная жидкость, которая перемещалась по гравитационному принципу. Статистически значимых групповых различий по объему содержимого желудка между положениями 15/15 (162,01 [94,53; 205,20] мл), 30/30 (159,71 [113,04; 186,94] мл) и на правом боку (160,59 [103,92; 192,23] мл) выявлено не было ($p = 0,407$). При подробном анализе между группами с учетом апостериорных сравнений различий в величине рассчитанного объема желудка выявлено не было.

Заключение. Проведенное исследование показало, что модифицированная формула измерения объема желудка дает не только примерно одинаковые результаты для прогнозирования риска аспирации на вводной анестезии для положений 15/15 и 30/30, но и сохраняет статистическую сопоставимость с рассчитанным объемом желудка по формуле А. Perlas на правом боку.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, желудок, содержимое желудка, антральный отдел, аспирация

Для цитирования: Лахин Р. Е., Геттуев А. Т., Михайлюк Ю. Ю., Арсентьев Л. В., Струков Е. Ю. Модифицированный способ ультразвуковой оценки объема желудка для определения риска аспирации при различном положении пациента на операционном столе: проспективное обсервационное наблюдательное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 6–13. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-6-13>.

Modified method of ultrasound gastric volume assessment for evaluating the risk of aspiration in different patient positions on the operating table: a prospective observational study

ROMAN E. LAKHIN^{1, 2*}, ALIM T. GETTUEV³, YURI Yu. MIKHAILYUK³, LEONID V. ARSENYEV¹, EGOR Yu. STRUKOV¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

² V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

³ City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 01.09.2025; review date 26.09.2025

ABSTRACT

Introduction. The developed modified method of ultrasound gastric contents assessment in the patient's position on the operating table with the head end raised by 30 degrees and with the operating table rotated to the right side by 30 degrees (30/30 position) allows evaluating the risk of aspiration without the need of physically turning the patient on the operating table and shows high diagnostic value comparable to the method on the right side. However, the unstable position of the patient made it difficult to implement it in clinical practice and required a reduction in the angles of the operating table.

The objective was to compare the data of ultrasound stomach volume assessment calculated using a modified formula with the patient in a 30/30 position on the operating table and with the patient in a position on the operating table with its head elevated by 15 degrees and rotated to the right side of the operating table by 15 degrees (15/15 position).

Materials and methods. The prospective observational study included 30 patients (14 men, 16 women). Ultrasound examination (U/S) of the stomach antrum was performed in the 15/15, 30/30, and right lateral decubitus. The volume of gastric contents was calculated using a modified formula for the 15/15 and 30/30 positions and the A. Perlas formula for the right lateral decubitus.

Results. After taking 200 ml of apple juice, the stomach antrum stretched and became more rounded, and hypoechoic fluid, which moved by gravity, was clearly visible. There were no statistical group differences in the volume of gastric contents between the 15/15 (162.01 (94.53; 205.20) ml),

30/30 (159.71 (113.04; 186.94) ml) and right lateral (160.59 (103.92; 192.23) ml) decubitus ($p = 0.407$). A detailed analysis between the groups, taking into account post-hoc comparisons, revealed no differences in the calculated gastric volume.

Conclusion. The study showed that the modified formula for measuring the gastric volume not only gives approximately the same results for predicting the risk of aspiration during induction of anesthesia for the 15/15 and 30/30 positions, but also maintains statistical comparability with the calculated volume of the stomach according to the A. Perlas formula on the right side.

Keywords: ultrasound examination, stomach, gastric contents, antral section, aspiration

For citation: Lakhin R. E., Gettuev A. T., Mikhailyuk Yu. Yu., Arsenyev L. V., Strukov E. Yu. Modified method of ultrasound gastric volume assessment for evaluating the risk of aspiration in different patient positions on the operating table: a prospective observational study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-6-13>.

* Для корреспонденции:
Роман Евгеньевич Лахин
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

* Correspondence:
Roman E. Lakhin
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Введение

Аспирация и регургитация желудочного содержимого до сих пор является распространенным и грозным осложнением общей анестезии, которое может привести к повреждению легких и смерти пациента [21, 25, 32, 39]. Врач – анестезиолог-реаниматолог оценивает риск аспирации на основании рекомендаций по предоперационному голоданию, разработанных анестезиологическими сообществами [1, 3, 14, 18, 29, 40]. Тем не менее, эти рекомендации в основном применимы к пациентам, которым предстоит плановая операция, но могут не подходить для пациентов с задержкой опорожнения желудка и экстренных пациентов [17, 20, 22, 41]. Внедрение прикроватных ультразвуковых технологий в работу врача – анестезиолога-реаниматолога дало надежный инструмент визуализации желудочного содержимого и позволило подойти более объективно к оценке риска аспирации перед операцией [36].

В 2009 г. A. Perlas предложила способ оценки жидкого содержимого желудка на основании расчета площади поперечного сечения антрального отдела в положении лежа на правом боку. Была разработана и валидирована математическая модель для количественной оценки жидкого содержимого желудка с объемами от 0 до 500 мл для взрослых пациентов с ИМТ < 40 кг/м² [26, 27]:

$$GV \text{ (мл)} = 27,0 + 14,6 \times CSA \text{ RLD (см}^2\text{)} - 1,28 \times \text{возраст,}$$

где GV – объем желудка, CSA RLD – площадь поперечного сечения антрального отдела в положении на правом боку.

Преимуществами предложенного способа стали стандартизация протокола ультразвукового сканирования антрального отдела и легкая воспроизводимость исследования. Недостатком этого способа является то, что требуется измерение площади поперечного сечения антрального отдела в положении лежа на правом боку, что не всегда возможно у пациентов в тяжелом состоянии, со скелетными травмами и беременных. Эта модель прогнозирования применима только в том случае, если используется протокол сканирования, аналогичный тому, который применялся в этом исследовании [6, 12, 27]. Обзор литературы показал ряд работ, авторами которых были разработаны различные методы

ультразвуковой оценки содержимого желудка и предложены прогностические модели для расчета объема жидкого желудочного содержимого в положении лежа, сидя, полусидя и на правом боку [37]. Большинство авторов сообщают, что площадь поперечного сечения антрального отдела, измеренная в положении на спине и в положении лежа на правом боку, достоверно коррелировали с объемом желудка и различными объемами выпитых жидкостей, и что сила этой корреляции выше в положении лежа на правом боку, так как в этом положении газ в желудке по законам физики перемещается к телу и дну желудка, что позволяет оптимизировать ультразвуковое исследование, уменьшая артефакты, связанные с наличием воздуха в зоне сканирования, а жидкое и твердое содержимое желудка под действием гравитации стремится в антральный отдел, что позволяет повысить чувствительность при идентификации содержимого [4, 7, 10, 11, 13, 16, 26, 28, 33, 37]. Все эти протоколы были разработаны для предоперационного осмотра пациента в палате. Поставив задачу разработать способ оценки объема желудка на операционном столе за счет изменения его наклона, формула A. Perlas была модифицирована для положения пациента на спине с приподнятым головным концом операционного стола на 30° и 30° поворота операционного стола на правую сторону (30/30) [2].

Действительно, в положении 30/30 газовое содержимое, чаще всего находящееся на уровне антрального отдела желудка, перемещается к телу и дну желудка так же, как и в положении пациента на правом боку. Жидкое и твердое содержимое желудка под действием гравитации стремится в антральный отдел, так же, как и в положении на правом боку. В клинической практике модифицированной способ ультразвуковой оценки объема желудка показал высокую диагностическую ценность, сопоставимую с известным методом A. Perlas на правом боку, но также выявились и его недостатки: в положении 30°/30° на операционном столе пациент начинает соскальзывать с поверхности стола, что требовало уменьшения углов наклона. Однако работоспособность такой модифицированной формулы нуждается в проверке.

Цель исследования – сравнить данные ультразвуковой оценки объема желудка, рассчитанные по модифицированной формуле в положении пациента

30/30 на операционном столе и в положении пациента с приподнятым головным концом операционного стола 15° и поворотом на правую сторону операционного стола на 15°.

Материалы и методы

Проспективное обсервационное исследование было проведено на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 304 от 24.06.2025 г.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, классификация физического состояния по шкале Американского общества анестезиологов от I до II, индекс массы тела менее 35 кг/м², а также способность понимать протокол исследования и давать информированное согласие. **Критерии не включения:** беременность, диабет, а также операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта в анамнезе или хирургические вмешательства на пищеводе или в верхней части брюшной полости.

Критерий исключения – наличие ультразвукового признака плотной пищи или жидкости при начальном сканировании, невозможность визуализации антрального отдела желудка. Исследование проводили в операционной в утренние часы, период голодания составлял не менее 8 часов.

Ультразвуковое исследование на портативном ультразвуковом аппарате Mindray M5 («Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic Co. Ltd.», КНР), конвексным датчиком C5-3s (2,5–5 МГц) проводил специалист врач – анестезиолог-реаниматолог, владеющий методикой УЗИ антрального отдела желудка. Сначала выполняли ультразвуковое сканирование антрального отдела желудка в горизонтальном положении на спине на операционном столе. Сканирование начинали в парасагиттальной плоскости в эпигастриальной области, используя левую долю печени, аорту и верхнюю брыжеечную артерию в качестве внутренних ориентиров. При обнаружении ультразвукового признака пустого желудка исследуемый в положении сидя выпивал 200 мл прозрачного яблочного сока комнатной температуры.

Далее на операционном столе пациента укладывали в положение горизонтально на спине и изменяли положение подъемом головного конца операционного стола в 15° и наклоном операционного стола на правую сторону 15° (положение 15/15). Следующим этапом изменяли положение подъемом головного конца в 30° и наклоном операционного стола на правую сторону 30° (положение 30/30). Далее операционный стол выравнивали горизонтально и укладывали в положение на правом боку (положение на боку).

На каждом этапе измерения методом свободной трассировки от серозной оболочки до серозной, включая всю толщину стенки желудка, в состоянии покоя (между перистальтическими сокращениями) измеряли площадь поперечного сечения (ППС) и получали два числовых значения – «окружность» (длина окружности) в см и «площадь» в см². Числовое значение «площадь» рассчитывалось автоматически программным обеспечением ультразвукового аппарата и соответствовало площади поперечного сечения антрального отдела желудка.

В положении 15/15 и 30/30 расчет объема желудка проводили по формуле [2]:

$$\text{Объем} = 110,29 + 21,874 \times \text{площадь} - 1,605 \times \text{возраст} - 1,148 \times \text{вес},$$

где: объем – объем желудочного содержимого в положении 30/30; площадь – ППС антрального отдела желудка; возраст – возраст в годах; вес – масса тела в кг.

В положении на правом боку расчет объема желудка проводили по формуле [26, 27, 37]:

$$\text{GV (мл)} = 27,0 + 14,6 \times \text{CSA RLD (см}^2\text{)} - 1,28 \times \text{возраст},$$

где GV – объем желудка, CSA RLD – площадь поперечного сечения антрального отдела в положении на правом боку.

Статистическая обработка данных. Накопление и систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS-27 для Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA). При нормальном распределении данные были представлены средним значением и стандартным отклонением $M (\pm SD)$; описание количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, представляли в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – $Me (Q1; Q3)$. Описание частот в исследуемой выборке представлено с обязательным указанием на приводимую характеристику выборки ($n (\%)$), либо n (ДИ 95%). С учетом этапного измерения окружности на одной группе пациентов для сравнения был использован критерий Фридмана для связанных групп. Для попарного сравнения групп была использована поправка Монте-Карло. Уровень значимости статистических различий был принят при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование включено 30 пациентов. Средний возраст составил $39,2 \pm 14,5$ лет, рост – $170,1 \pm 7,5$ см, масса тела – $65,3 \pm 7,8$ кг. При исходном сканировании в положении лежа на спине антральный отдел желудка выглядел плоским или имел округлую форму. Как правило, были видны слои стенки желудка: внутренняя слизистая оболочка (эхогенная), слизистая оболочка с мышечным слоем (гипоэхогенная), подслизистая оболочка (эхогенная), мышечная оболочка

Измеренные и расчетные показатели на этапах исследования (Me (Q1; Q3))
Measured and calculated indicators at the study stages (Me (Q1; Q3))

Показатель	Положение 15/15	Положение 30/30	Положение на боку	p (критерий Фридмана)
Окружность, см	11,56 (10,22; 13,71)	11,06 (10,03; 12,64)	11,21 (10,16; 12,81)	0,407
Площадь, см	8,41 (6,16; 9,22)	7,75 (7,02; 10,15)	7,83 (6,5; 9,46)	0,312
Объем, мл	162,01 (94,53; 205,20)	159,71 (113,04; 186,94)	160,59 (103,92; 192,23)	0,407

(гипоэхогенная) и серозная оболочка (эхогенная). На этом этапе один пациент был исключен из исследования из-за обнаружения ультразвукового признака плотной пищи в поздней стадии переваривания, несмотря на более чем 8-часовой период голодания. Еще один исследуемый был исключен, так как из-за газовых артефактов не было четкой визуализации сосудов и желудка, а оценка антрального отдела была невозможна. Остальные 28 пациентов (12 мужчин, 16 женщин) прошли все этапы исследования в соответствии с протоколом и были включены в окончательный анализ.

После приема 200 мл яблочного сока изменяли положение пациента последовательно, согласно этапам исследования. Антральный отдел желудка растягивался и становился более округлым, при этом хорошо заметна гипоэхогенная жидкость, которая перемещалась по гравитационному принципу.

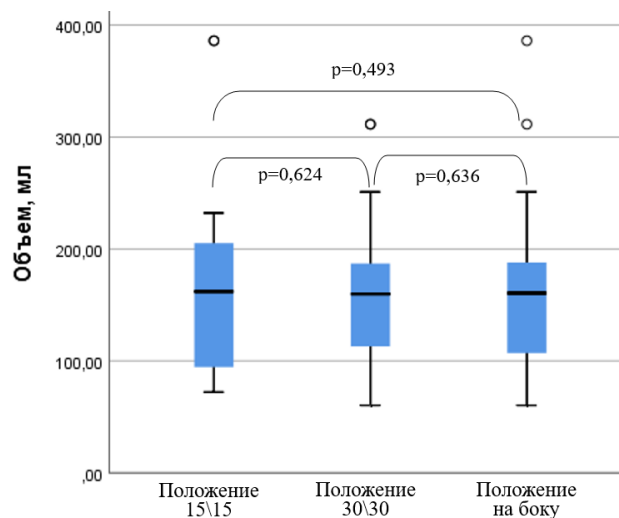
Статистических групповых различий между этапами исследования ни по измеренным, ни по расчетным показателям выявлено не было (таблица).

При подробном анализе между группами с учетом апостериорных сравнений различий в величине рассчитанного объема желудка выявлено не было, статистические выбросы во всех положениях были однонаправленны, что дополнительно подчеркивает сопоставимость данных (рисунок).

Обсуждение

Использование ультразвуковых методов оценки содержимого желудка изменило представление анестезиологов о точной связи периода голодания с «пустым» и «полным желудком». Так, в одном из последних исследований авторы обнаружили, что частота полного желудка у пациентов с диспепсией составила 7,7%, несмотря на соблюдение рекомендаций по голоданию, что потребовало изменения тактики анестезиологического обеспечения для предотвращения аспирации [36]. Анестезиолог-реаниматолог должен быть знаком с лечением этого осложнения и должен знать его факторы риска, а также возможности объективной оценки содержимого желудка пациента перед анестезией и методы стратификации риска аспирации [5].

Количественная оценка жидкого содержимого желудка с 2009 г. проводится с помощью прогностических моделей, из которых наиболее применимой и точной является формула A. Perlas [6, 27, 37], требующая измерения площади антрального отдела в положении лежа на правом боку. Однако это не всегда возможно осуществить на практике.



Рассчитанный объем желудка
Calculated stomach volume

Формула определения объема желудка для различных категорий пациентов, различных патологий и положений пациента постоянно модифицируется [8, 22, 24, 30, 37, 41]. Так, в работе M. Tasken (2024) было показано, что модель A. Perlas недооценивала объем густой желудочной жидкости. Однако площадь поперечного сечения антрального отдела и общий объем густой жидкости желудка были статистически значимо взаимосвязаны (коэффициент корреляции Пирсона 0,73, $p < 0,01$). Авторами была разработана новая модель для прогнозирования объема густых жидкостей в желудке с использованием площади поперечного сечения антрального отдела (см²) в положении лежа на правом боку: $\text{объем (мл)} = 79,38 + 13,32 \times \text{площадь поперечного сечения в положении лежа на правом боку}$ [35].

В исследовании T. Sander (2023) у здоровых детей оптимальной прогностической моделью для оценки объема желудка стала формула: $\text{объем (мл)} = -7,8 + (3,5 \times \text{площадь поперечного сечения правой доли}) + (0,127) \times \text{возраст (месяцев)}$ [31].

Анализ литературы не выявил способов оценки объема желудка на операционном столе без поворота пациента. Разработанный модифицированный способ ультразвуковой оценки содержимого желудка в положении 30/30 позволял проводить оценку риска аспирации без необходимости физического поворота пациента на операционном столе и показал высокую диагностическую ценность, сопоставимую с известным методом A. Perlas на правом боку [2]. Однако неустойчивое положение пациента затрудняло его внедрение в клиническую практику. Альтернативой стало положение 15/15. Таким образом, полученные

данные свидетельствуют, что модифицированная формула измерения объема желудка дает не только примерно одинаковые результаты для прогнозирования риска аспирации во время вводной анестезии для положений 15/15 и 30/30, но и сохраняет статистическую сопоставимость с рассчитанным объемом желудка по формуле A. Perlas на правом боку.

Выводы

1. Модифицированная формула измерения объема желудка дает не только примерно одинаковые

результаты для прогнозирования риска аспирации во время вводной анестезии для положений 15/15 и 30/30, но и сохраняет статистическую сопоставимость с рассчитанным объемом желудка по формуле A. Perlas на правом боку.

2. Этот способ легко выполним в условиях многопрофильного стационара, применим ко всем моделям операционных столов, удобен для врача – анестезиолога-реаниматолога и позволяет провести объективную оценку риска аспирации без изменения положения тела пациента относительно операционного стола.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Шорахмедов Ш. Ш. Предоперационное голодание при плановых хирургических вмешательствах у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 215–228. <http://doi.org/10.17816/psaic1786>.
2. Лакхин Р. Е., Геттуев А. Т., Михайлюк Ю. Ю. и др. Разработка модифицированной формулы ультразвуковой оценки объема желудка: проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2025. – Т. 2. – С. 7–85. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-2-74-85>.
3. Лейдерман И. Н., Грицан А. И., Заболотских И. Б. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2022. – Т. 4. – С. 7–20. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-7-20>.
4. Arzola C., Perlas A., Siddiqui N. T. et al. Gastric ultrasound in the third trimester of pregnancy: a randomised controlled trial to develop a predictive model of volume assessment // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73. – P. 295–303. <http://doi.org/10.1111/anae.14131>.
5. Bartusch O. M., Finkl M., Jaschinski U. Aspiration syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy // *Anaesthesist*. – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 519–30. – <http://doi.org/10.1007/s00101-008-1348-4>.
6. Bouvet L., Chassard D. Ultrasound assessment of gastric content in the obese patient: one more step for patient safety // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 119, № 5. – P. 1017–1018. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000403>.
7. Bouvet L., Mazoit J. X., Chassard D. et al. Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 5. – P. 1086–1092. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820dee48>.
8. Çalışır F., Öksüz G. Comparison of gastric volumes using ultrasound in term pregnant women with and without gestational diabetes before elective cesarean delivery: an observational cohort study // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2025. – Vol. 38, № 1. – P. 2508267. <http://doi.org/10.1080/14767058.2025.2508267>.
9. Collins G. S., Moons K. G. M., Dhiman P. et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods // *BMJ*. – 2024. – Vol. 385. – e078378. <http://doi.org/10.1136/BMJ-2023-078378>.
10. Cubillos J., Tse C., Chan V. W. S. et al. Bedside ultrasound assessment of gastric content: an observational study // *Can J Anaesth*. – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 416–423. <http://doi.org/10.1007/S12630-011-9661-9>.
11. Demirel A., Özgünay Ş. E., Eminoğlu Ş. et al. Ultrasonographic evaluation of gastric content and volume in pediatric patients undergoing elective surgery:

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Shorahmedov Sh. Sh. Preoperative fasting during elective surgical interventions in children. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 14, no. 2, pp. 215–228. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/psaic1786>.
2. Lakhin R. E., Gettuev A. T., Mikhailyuk Yu. Yu. et al. Development of a modified formula for ultrasound assessment of gastric volume: a prospective observational study. *Bulletin of Intensive Therapy named after A. I. Saltanov*, 2025, no. 2, pp. 74–85. (In Russ.). <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-2-74-85>.
3. Leiderman I. N., Gritsan A. I., Zabolotskikh I. B. et al. Perioperative nutritional support. Guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. A. I. Saltanov *Bulletin of Intensive Care*, 2022, no. 4, pp. 7–20. (In Russ.). <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-7-20>.
4. Arzola C., Perlas A., Siddiqui N. T. et al. Gastric ultrasound in the third trimester of pregnancy: a randomised controlled trial to develop a predictive model of volume assessment. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, pp. 295–303. <http://doi.org/10.1111/anae.14131>.
5. Bartusch O. M., Finkl M., Jaschinski U. Aspiration syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Anaesthesist*, 2008, vol. 57, no. 5, pp. 519–30. <http://doi.org/10.1007/s00101-008-1348-4>.
6. Bouvet L., Chassard D. Ultrasound assessment of gastric content in the obese patient: one more step for patient safety. *Anesth Analg*, 2014, vol. 119, no. 5, pp. 1017–1018. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000403>.
7. Bouvet L., Mazoit J. X., Chassard D. et al. Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 5, pp. 1086–1092. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820dee48>.
8. Çalışır F., Öksüz G. Comparison of gastric volumes using ultrasound in term pregnant women with and without gestational diabetes before elective cesarean delivery: an observational cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2025, vol. 38, no. 1, pp. 2508267. <http://doi.org/10.1080/14767058.2025.2508267>.
9. Collins G. S., Moons K. G. M., Dhiman P. et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*, 2024, vol. 385, e078378. <http://doi.org/10.1136/BMJ-2023-078378>.
10. Cubillos J., Tse C., Chan V. W. S. et al. Bedside ultrasound assessment of gastric content: an observational study. *Can J Anaesth*, 2012, vol. 59, no. 4, pp. 416–423. <http://doi.org/10.1007/S12630-011-9661-9>.
11. Demirel A., Özgünay Ş. E., Eminoğlu Ş. et al. Ultrasonographic evaluation of gastric content and volume in pediatric patients undergoing elective surgery: a

- a prospective observational study // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 10, № 9. – P. 1432. <http://doi.org/10.3390/CHILDREN10091432>.
12. Desgranges F.P., Chassard D., Zieleskiewicz L. et al. Ultrasound assessment of gastric contents at the end of pregnancy // *Int J Obstet Anesth*. – 2018. – Vol. 35. – P. 116–117. <http://doi.org/10.1111/anae.14010>.
13. Fujigaki T., Fukusaki M., Nakamura H. et al. Quantitative evaluation of gastric contents using ultrasound // *J Clin Anesth*. – 1993. – Vol. 5, № 6. – P. 451–455. [http://doi.org/10.1016/0952-8180\(93\)90059-N](http://doi.org/10.1016/0952-8180(93)90059-N).
14. Geriatric Anesthesia and Perioperative Management Group of the Chinese Society of Anesthesiology; National Alliance of Geriatric Anesthesia (NAGA); National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Xuanwu Hospital). [Clinical practice guidelines for perioperative fluid therapy in Chinese adult patients (2025 edition)]. – 2025. – Vol. 105, № 2. – P. 128–154. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20241003-02245>.
15. Gola W., Domagała M., Cugowski A. Ultrasound assessment of gastric emptying and the risk of aspiration of gastric contents in the perioperative period // *Anaesthesiol Intensive Ther*. – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 297–302. <http://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0029>.
16. Hveem K., Hausken T., Berstad A. Ultrasonographic assessment of fasting liquid content in the human stomach // *Scand J Gastroenterol*. – 1994. – Vol. 29, № 9. – P. 786–789. <http://doi.org/10.3109/00365529409092511>.
17. Inan S., Erdivanli B. Ultrasound evaluation of gastric emptying and comparison with patient-reported risk factors in elective surgical patients // *J Clin Med*. – 2025. – Vol. 14, № 2. – P. 641. <http://doi.org/10.3390/jcm14020641>.
18. Kaye A. D., Jones M. R., Viswanath O. et al. ASIPP Guidelines for sedation and fasting status of patients undergoing interventional pain management procedures // *Pain Physician*. – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 201–207. PMID: 31151329.
19. Kluger M. T., Culwick M. D., Moore M. R. et al. Aspiration during anaesthesia in the first 4000 incidents reported to webAIRS // *Anaesthesia and Intensive Care*. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 442–451. <http://doi.org/10.1177/0310057X19854456>.
20. Kluger M. T., Short T. G. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic incident monitoring study (AIMS) // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54. – P. 19–26.
21. Lienhart A., Auroy Y., Pequignot F. et al. Survey of anesthesia-related mortality in France // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 1087–1097.
22. Narayanasamy S., Weethee J. B., Rao D. S. et al. Point-of-care ultrasound for gastric volume measurement in a pediatric patient-look beyond the antrum: a case report // *A A Pract*. – 2024. – Vol. 18, № 7. – e01824. <http://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001824>.
23. Neelakanta G., Chikyarappa A. A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anesthesia reported to the departmental quality assurance committee // *J Clin Anesth*. – 2006. – Vol. 18. – P. 102–107.
24. Ni X., Li J., Wu Q.W. et al. Ultrasound evaluation of gastric emptying of high-energy semifluid solid beverage in parturients during labor at term: a randomized controlled trial // *J Anesth*. – 2024. – Vol. 38, № 1. – P. 29–34. <http://doi.org/10.1007/s00540-023-03269-2>.
25. Perlas A., Arzola C. Pulmonary aspiration of gastric contents: can we improve patient outcomes? // *Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 135, № 2. – P. 209–211. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003861>.
26. Perlas A., Chan V. W. S., Lupu C. M. et al. Ultrasound assessment of gastric content and volume // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111, № 1. – P. 82–89. <https://doi.org/10.1097/ALN.0B013E3181A97250>.
27. Perlas A., Mitsakakis N., Liu L. et al. Validation of a mathematical model for ultrasound assessment of gastric volume by gastroscopic examination // *Anesth Analg*. – 2013. – Vol. 116, № 2. – P. 357–363. <http://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318274fc19>.
28. Perlas A., Van De Putte P., Van Houwe P. et al. I-AIM framework for point-of-care gastric ultrasound // *Br J Anaesth*. – 2016. – Vol. 116, № 1. – P. 7–11. <http://doi.org/10.1093/BJA/AEV113>.
29. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 3. – P. 376–393. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001452>.
30. Queiroz V. N. F., Falsarella P. M., Chaves R. C. F. et al. Evaluation of gastric content in fasting patient during semaglutide use: an observational study // *Surg Obes Relat Dis*. – 2025. – Vol. 21, № 2. – P. 146–151. <http://doi.org/10.1016/j.soard.2024.08.039>.
31. Sander T., Urmson K., Langford L. et al. Determining residual gastric volume in healthy children using ultrasound // *Can J Anaesth*. – 2023. – Vol. 70, № 8. – P. 1323–1329. <http://doi.org/10.1007/s12630-023-02526-y>.
- prospective observational study. *Children (Basel)*, 2023, vol. 10, no. 9. – P. 1432. <http://doi.org/10.3390/CHILDREN10091432>.
12. Desgranges F.P., Chassard D., Zieleskiewicz L. et al. Ultrasound assessment of gastric contents at the end of pregnancy. *Int J Obstet Anesth*, 2018, vol. 35, pp. 116–117. <http://doi.org/10.1111/anae.14010>.
13. Fujigaki T., Fukusaki M., Nakamura H. et al. Quantitative evaluation of gastric contents using ultrasound. *J Clin Anesth*, 1993, vol. 5, no. 6, pp. 451–455. [http://doi.org/10.1016/0952-8180\(93\)90059-N](http://doi.org/10.1016/0952-8180(93)90059-N).
14. Geriatric Anesthesia and Perioperative Management Group of the Chinese Society of Anesthesiology; National Alliance of Geriatric Anesthesia (NAGA); National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Xuanwu Hospital). [Clinical practice guidelines for perioperative fluid therapy in Chinese adult patients (2025 edition)]., 2025, vol. 105, no. 2, pp. 128–154. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20241003-02245>.
15. Gola W., Domagała M., Cugowski A. Ultrasound assessment of gastric emptying and the risk of aspiration of gastric contents in the perioperative period. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2018, vol. 50, no. 4, pp. 297–302. <http://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0029>.
16. Hveem K., Hausken T., Berstad A. Ultrasonographic assessment of fasting liquid content in the human stomach. *Scand J Gastroenterol*, 1994, vol. 29, no. 9, pp. 786–789. <http://doi.org/10.3109/00365529409092511>.
17. Inan S., Erdivanli B. Ultrasound evaluation of gastric emptying and comparison with patient-reported risk factors in elective surgical patients. *J Clin Med*, 2025, vol. 14, no. 2, pp. 641. <http://doi.org/10.3390/jcm14020641>.
18. Kaye A. D., Jones M. R., Viswanath O. et al. ASIPP Guidelines for sedation and fasting status of patients undergoing interventional pain management procedures. *Pain Physician*, 2019, vol. 22, no. 3, pp. 201–207. PMID: 31151329.
19. Kluger M. T., Culwick M. D., Moore M. R. et al. Aspiration during anaesthesia in the first 4000 incidents reported to webAIRS. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 442–451. <http://doi.org/10.1177/0310057X19854456>.
20. Kluger M. T., Short T. G. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic incident monitoring study (AIMS). *Anaesthesia*, 1999, vol. 54, pp. 19–26.
21. Lienhart A., Auroy Y., Pequignot F. et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*, 2006, vol. 105, pp. 1087–1097.
22. Narayanasamy S., Weethee J. B., Rao D. S. et al. Point-of-care ultrasound for gastric volume measurement in a pediatric patient-look beyond the antrum: a case report. *A A Pract*, 2024, vol. 18, no. 7, e01824. <http://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001824>.
23. Neelakanta G., Chikyarappa A. A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anesthesia reported to the departmental quality assurance committee. *J Clin Anesth*, 2006, vol. 18, pp. 102–107.
24. Ni X., Li J., Wu Q.W. et al. Ultrasound evaluation of gastric emptying of high-energy semifluid solid beverage in parturients during labor at term: a randomized controlled trial. *J Anesth*, 2024, vol. 38, no. 1, pp. 29–34. <http://doi.org/10.1007/s00540-023-03269-2>.
25. Perlas A., Arzola C. Pulmonary aspiration of gastric contents: can we improve patient outcomes? *Anesthesiology*, 2021, vol. 135, no. 2, pp. 209–211. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003861>.
26. Perlas A., Chan V. W. S., Lupu C. M. et al. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology*, 2009, vol. 111, no. 1, pp. 82–89. <https://doi.org/10.1097/ALN.0B013E3181A97250>.
27. Perlas A., Mitsakakis N., Liu L. et al. Validation of a mathematical model for ultrasound assessment of gastric volume by gastroscopic examination. *Anesth Analg*, 2013, vol. 116, no. 2, pp. 357–363. <http://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318274fc19>.
28. Perlas A., Van De Putte P., Van Houwe P. et al. I-AIM framework for point-of-care gastric ultrasound. *Br J Anaesth*, 2016, vol. 116, no. 1, pp. 7–11. <http://doi.org/10.1093/BJA/AEV113>.
29. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 3, pp. 376–393. <http://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001452>.
30. Queiroz V. N. F., Falsarella P. M., Chaves R. C. F. et al. Evaluation of gastric content in fasting patient during semaglutide use: an observational study. *Surg Obes Relat Dis*, 2025, vol. 21, no. 2, pp. 146–151. <http://doi.org/10.1016/j.soard.2024.08.039>.
31. Sander T., Urmson K., Langford L. et al. Determining residual gastric volume in healthy children using ultrasound. *Can J Anaesth*, 2023, vol. 70, no. 8, pp. 1323–1329. <http://doi.org/10.1007/s12630-023-02526-y>.

32. Sanivarapu R. R., Gibson J. Aspiration pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2021. URL: <https://www.statpearls.com/nurse/ce/activity/23265> (accessed: 10.11.25).
33. Schmitz A., Thomas S., Melanie F. et al. Ultrasonographic gastric antral area and gastric contents volume in children // *Paediatr Anaesth.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 144–149. <http://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2011.03718.X>.
34. Sun J., Wei G., Hu L. et al. Perioperative pulmonary aspiration and regurgitation without aspiration in adults: a retrospective observational study of 166,491 anesthesia records // *Annals of Palliative Medicine.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 4037–4046. <https://doi.org/10.21037/APM-20-2382>.
35. Tacke M. C. T., van Leest T. A. J., van de Putte P. et al. Ultrasound assessment of gastric volumes of thick fluids: Validating a prediction model // *Eur J Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 38, № 12. – P. 1223–1229. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001465>.
36. Tan Y., Wang X., Yang H. et al. Ultrasonographic assessment of preoperative gastric volume in patients with dyspepsia: a prospective observational study // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01559-4>.
37. Van De Putte P., Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume // *Br J Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 1. – P. 12–22. <http://doi.org/10.1093/bja/aeu151>.
38. Van de Putte P., Vernieuwe L., Jerjir A. et al. When fasted is not empty: a retrospective cohort study of gastric content in fasted surgical patients // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, № 3. – P. 363–371. <http://doi.org/10.1093/bja/aew435>.
39. Warner M., Meyerhoff K., Warner M. et al. Pulmonary aspiration of gastric contents: a closed claims analysis // *Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 135, № 2. – P. 284–291. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003831>.
40. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 7. – P. 4745–4761. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>.
41. Wolla C. D., Pecha T. J., Sirianni J. M. et al. Ultrasound assessment of preoperative gastric volume in fasted diabetic surgical patients: A prospective observational cohort study on the effects of glucagon-like peptide-1 agonists on gastric emptying // *J Clin Anesth.* – 2025. – Vol. 104. – P. 111853. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2025.111853>.
32. Sanivarapu R. R., Gibson J. Aspiration pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2021. URL: <https://www.statpearls.com/nurse/ce/activity/23265> (accessed: 10.11.25).
33. Schmitz A., Thomas S., Melanie F. et al. Ultrasonographic gastric antral area and gastric contents volume in children. *Paediatr Anaesth.* 2012, vol. 22, no. 2, pp. 144–149. <http://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2011.03718.X>.
34. Sun J., Wei G., Hu L. et al. Perioperative pulmonary aspiration and regurgitation without aspiration in adults: a retrospective observational study of 166,491 anesthesia records. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 4037–4046. <https://doi.org/10.21037/APM-20-2382>.
35. Tacke M. C. T., van Leest T. A. J., van de Putte P. et al. Ultrasound assessment of gastric volumes of thick fluids: Validating a prediction model. *Eur J Anaesthesiol.* 2021, vol. 38, no. 12, pp. 1223–1229. <http://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001465>.
36. Tan Y., Wang X., Yang H. et al. Ultrasonographic assessment of preoperative gastric volume in patients with dyspepsia: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2022, vol. 22, no. 1, pp. 21. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01559-4>.
37. Van De Putte P., Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Br J Anaesth.* 2014, vol. 113, no. 1, pp. 12–22. <http://doi.org/10.1093/bja/aeu151>.
38. Van de Putte P., Vernieuwe L., Jerjir A. et al. When fasted is not empty: a retrospective cohort study of gastric content in fasted surgical patients. *Br J Anaesth.* 2017, vol. 118, no. 3, pp. 363–371. <http://doi.org/10.1093/bja/aew435>.
39. Warner M., Meyerhoff K., Warner M. et al. Pulmonary aspiration of gastric contents: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 2021, vol. 135, no. 2, pp. 284–291. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003831>.
40. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021, vol. 40, no. 7, pp. 4745–4761. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>.
41. Wolla C. D., Pecha T. J., Sirianni J. M. et al. Ultrasound assessment of preoperative gastric volume in fasted diabetic surgical patients: A prospective observational cohort study on the effects of glucagon-like peptide-1 agonists on gastric emptying. *J Clin Anesth.* 2025, vol. 104, 111853. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2025.111853>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобно-
мученицы Елизаветы»,
195257, Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14,
литера А

Лакхин Роман Евгеньевич

д-р мед. наук, профессор кафедры военной анестезиологии
и реаниматологии, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6819-9691,
SPIN: 7261-9985

Геттүев Алим Тахирович

зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, врач –
анестезиолог-реаниматолог, Городская больница Святой
преподобномученицы Елизаветы.
E-mail: Alim_07_86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2341-7290

Михайлюк Юрий Юрьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезио-
логии-реанимации № 2, Городская больница Святой
преподобномученицы Елизаветы.
E-mail: u.u.mihailuk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3034-6240

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kirov Military Medical Academy,
6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth,
6, Vavilovyykh str., Saint Petersburg, Russia, 195257

Lakhin Roman E.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Military
Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kirov Military
Medical Academy.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6819-9691,
SPIN: 7261-9985

Gettuev Alim T.

Head of the Anesthesiology and Intensive Care Unit № 2,
City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth.
E-mail: Alim_07_86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2341-7290

Mikhailiuk Yuri Yu.

Anesthesiologist-Intensivist of the Anesthesiology and Intensive
Care Unit № 2, City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth.
E-mail: u.u.mihailuk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3034-6240

Арсентьев Леонид Вадимович

канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.

E-mail: arsentevlvm@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-5886-9900, SPIN: 8514-7396

Arsentiev Leonid V.

Cand. of Sci. (Med.), Teacher of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kirov Military Medical Academy.

E-mail: arsentevlvm@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-5886-9900, SPIN: 8514-7396

Струков Егор Юрьевич

д-р мед. наук, доцент кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.

E-mail: e.strukov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5041-1201,

SPIN: 3949-3704

Strukov Egor Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Military Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kirov Military Medical Academy.

E-mail: e.strukov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5041-1201,

SPIN: 3949-3704



Стимуляционная пупиллометрия как предиктор ноцицептивного ответа и инструмент сравнения регионарных блокад при торакоскопических оперативных вмешательствах (рандомизированное исследование)

Ю. А. ИВАНИЩЕВА^{1*}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. А. КАВОЧКИН^{1,2}, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, Д. В. БАЗАРОВ¹, С. О. ПОПОВ¹, А. А. КУЗНЕЦОВА²

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского ННЦ № 1, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 24.09.2025 г.; дата рецензирования 10.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Для эффективного обезболивания при торакальных операциях необходим точный мониторинг анальгезии. Перспективным методом является пупиллометрия, оценивающая реакцию зрачка на боль быстрее и точнее традиционных показателей (АД, ЧСС). Сочетание пупиллометрии с электрокожной стимуляцией позволит объективно оценивать глубину анальгезии и оптимизировать анестезиологическое обеспечение при видеоассистированных торакоскопических операциях.

Цель – оценить, предсказывает ли стимуляционная пупиллометрия выраженность интраоперационного ноцицептивного ответа и позволяет ли объективно сравнить анальгетическую эффективность регионарных блокад при торакоскопических оперативных вмешательствах.

Материалы и методы. В слепое, плацебо-контролируемое, проспективное, одноцентровое, рандомизированное (метод конвертов) исследование для анализа эффективности сочетанной анестезии на основе паравerteбральной блокады, блокады пространства передней зубчатой мышцы, блокады пространства мышцы, разгибающей позвоночник, в интраоперационном периоде методом электрокожного раздражения и пупиллометрии были включены 120 пациентов, перенесших плановые торакоскопические операции. Все участники исследования были разделены на четыре группы: 1-я – комбинированная общая анестезия – контрольная группа (КОА); 2-я – сочетанная анестезия с паравerteбральной блокадой (ПВБ); 3 – сочетанная анестезия с блокадой пространства передней зубчатой мышцы (SAP-блок); 4 – сочетанная анестезия с блокадой пространства мышцы, разгибающей позвоночник (ESP-блок). С помощью электрокожного раздражения и пупиллометрии оценивали анальгетический эффект регионарных блокад на 4 этапах периоперационного периода.

Результаты. Анализ порогов болевой чувствительности не выявил значимых различий между группами ($p = 0,861$), медианные значения составили 7,0–8,0 мА. При оценке ноцицептивного ответа методом пупиллометрии зарегистрировано статистически значимое увеличение диаметра зрачка в ответ на электростимуляцию и хирургический разрез во всех группах ($p \leq 0,001$), с максимальным приростом в группе КОА по сравнению с регионарными блокадами (ПВБ, ESP, SAP). Гемодинамические показатели (АДср, ЧСС) демонстрировали одностороннюю динамику с умеренным повышением при ноцицептивной стимуляции. Наибольший прирост АДср отмечен в группе КОА, минимальный – при ESP-блоке ($p < 0,005$). Аналогичная закономерность наблюдалась для ЧСС с более выраженной реакцией в группах КОА и ESP-блока. Анализ потребности в опиоидных анальгетиках показал эквивалентные дозы фентанила во всех группах, однако уровень глюкозы был значимо выше при КОА и SAP-блоке ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном стресс-ответе.

Заключение. Регионарные методы анестезии обеспечивают более эффективное подавление ноцицептивной реакции по сравнению с комбинированной общей анестезией. Реакция организма на электрокожное раздражение может использоваться в качестве предиктора интенсивности болевой реакции.

Ключевые слова: анестезиология, регионарные блокады, пупиллометрия, ноцицепция, анальгезия, пороги боли, торакальная хирургия

Для цитирования: Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А., Выжигина М. А., Дубровин К. В., Базаров Д. В., Попов С. О., Кузнецова А. А. Стимуляционная пупиллометрия как предиктор ноцицептивного ответа и инструмент сравнения регионарных блокад при торакоскопических оперативных вмешательствах (рандомизированное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 14–22. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-14-22>.

Stimulation pupillometry as a predictor of the nociceptive response and a tool for comparing regional blockades during thoracoscopic operations (randomized trial)

YULYA A. IVANISHCHEVA^{1*}, ANDREY Y. ZAITSEV^{1,2}, ALEXEY A. KAVOCHKIN^{1,2}, MARGARITA A. VYZHIGINA^{1,2}, KIRILL V. DUBROVIN^{1,2}, DMITRY V. BAZAROV¹, SERGEY O. POPOV¹, ALEXANDRA A. KUZNETSOVA²

¹ Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky, Scientific and Clinical Center № 1, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Received 24.09.2025; review date 10.11.2025

ABSTRACT

Introduction. For effective pain relief in thoracic surgery, accurate monitoring of analgesia is essential. A promising method is pupillometry, which assesses the pupil's response to pain faster and more accurately than traditional indicators (blood pressure, heart rate). The combination of pupillometry with electrocutaneous stimulation will make it possible to objectively assess the depth of analgesia and optimize anesthesia support in video-assisted thoracoscopic surgeries.

The objective was to assess whether stimulation pupillometry predicts the severity of the intraoperative nociceptive response and allows an objective comparison of the analgesic effectiveness of regional blockades in thoracoscopic operations.

Materials and methods. A blinded, placebo-controlled, prospective, single-center, randomized (envelope method) study to analyze the efficacy of combined anesthesia based on paravertebral block, serratus anterior plane block, intraoperative erector spinae plane block by electrocutaneous stimulation and pupillometry included 120 patients who underwent elective thoracoscopic surgery. All study participants were divided into 4 groups: 1 – combined general anesthesia – control group (CGA); 2 – combined anesthesia with paravertebral block (PVB); 3 – combined anesthesia with serratus anterior plane block (SAP block); 4 – combined anesthesia with erector spinae plane block (ESP-block). Electrocutaneous irritation and pupillometry were used to assess the analgesic effect of regional blockades at 4 stages of the perioperative period.

Results. Analysis of pain sensitivity thresholds did not reveal significant differences between the groups ($p = 0.861$), the median values were 7.0–8.0 mA. Nociceptive response by pupillometry revealed a statistically significant increase in pupil diameter in response to electrical stimulation and surgical incision in all groups ($p \leq 0.001$), with the maximum increase in the CGA group compared to regional blockades (PVB, ESP, SAP). Hemodynamic parameters (mean BP, HR) showed unidirectional dynamics with a moderate increase in nociceptive stimulation. The largest increase in mean BP was noted in the CGA, the minimum – in the ESP block ($p < 0.005$). A similar pattern was observed for heart rate with a more pronounced response in the CGA and ESP block groups. An analysis of the need for opioid analgesics showed equivalent doses of fentanyl in all groups, but glucose levels were significantly higher with CGA and SAP block ($p < 0.05$), indicating a more pronounced stress response.

Conclusion. Regional methods of anesthesia provide more effective suppression of the nociceptive response compared to combined general anesthesia. The body's response to electrodermal irritation can be used as a predictor of the intensity of the pain response.

Keywords: anesthesiology, regional blockades, pupillometry, nociception, analgesia, pain thresholds, thoracic surgery

For citation: Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Y., Kavochkin A. A., Vyzhigina M. A., Dubrovin K. V., Bazarov D. V., Popov S. O., Kuznetsova A. A. Stimulation pupillometry as a predictor of the nociceptive response and a tool for comparing regional blockades during thoracoscopic operations (randomized trial). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 14–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-14-22>.

* Для корреспонденции:

Юлия Андреевна Иванищева
E-mail: Ivanishcheva_yulya@mail.ru

* Correspondence:

Yulia A. Ivanishcheva
E-mail: Ivanishcheva_yulya@mail.ru

Введение

Необходимым условием эффективной и безопасной аналгезии во время оперативных вмешательств на органах грудной клетки является своевременная точная количественная оценка боли. Однако единого стандарта обезболивания пациентов при видеоассистированных торакоскопических операциях (ВАТС) нет [9, 13], как и нет единого стандарта мониторинга аналгезии. В течение последних десяти лет значительное внимание уделяется разработке и внедрению различных систем мониторинга, позволяющих объективно оценивать уровень аналгезии во время оперативных вмешательств [4]. Наибольшее распространение получили методики, основанные на анализе изменений активности вегетативной нервной системы, возникающих в ответ на ноцицептивную стимуляцию. Это изменение вариабельности сердечного ритма и амплитуды пульсовой волны, кожной проводимости, а также реакции зрачка, которая оценивается с помощью пупиллометрии [16].

Пупиллометрия – метод объективного количественного определения ноцицепции. Считается, что данный способ позволяет оценить реакцию расширения зрачка (РРЗ) в ответ на ноцицептивную стимуляцию и обеспечивает более быстрый ответ на болевой стимул, чем параметры гемодинамики [8, 16].

Портативная пупиллометрия с 1990-х гг. применялась как инструмент для изучения реакции зрачка человека на лекарственные средства, так и на раздражающую стимуляцию [13]. Важным и практическим применением этого метода является оценка адекватности аналгезии у пациентов, в частности, после введения опиоидных анальгетиков (таких как фентанил), вызывающих миоз [14–17], и препаратов, провоцирующих мидриаз (например,

м-холиноблокаторы, альфа 2 – адренергический агонист) [3, 6]. Точность измерений прибором достигает 0,1 мм и позволяет фиксировать минимальные изменения диаметра зрачка.

Особый интерес представляет метод электрокожного раздражения, который используется для провокации ноцицептивного ответа. В сочетании с измерением реакции зрачка на болевой стимул данный подход позволит получить более точные данные о глубине аналгезии.

Эти методы открывают новые возможности для точного контроля аналгезии и оптимизации анестезиологического обеспечения при ВАТС.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» (протокол № 8 от 20 октября 2022 г.).

Проведено слепое, плацебо-контролируемое, проспективное, одноцентровое, рандомизированное (метод конвертов) исследование для анализа эффективности сочетанной анестезии на основе паравerteбральной блокады (ПВБ), блокады пространства передней зубчатой мышцы (serratus anterior plane block (SAP-блок), блокады пространства мышцы, разгибающей позвоночник (erector spinae plane block (ESP-блок)) в интраоперационном периоде методом электрокожного раздражения.

В исследование включены 120 пациентов, перенесших плановые торакоскопические операции в условиях сочетанной анестезии с регионарными блокадами. При рандомизации методом конвертов все участники исследования были разделены на четыре группы в соответствии методиками регионарного компонента анестезии: 1-я – комбинированная общая анестезия (контрольная группа); 2-я – сочетанная анестезия с ПВБ; 3-я – сочетанная

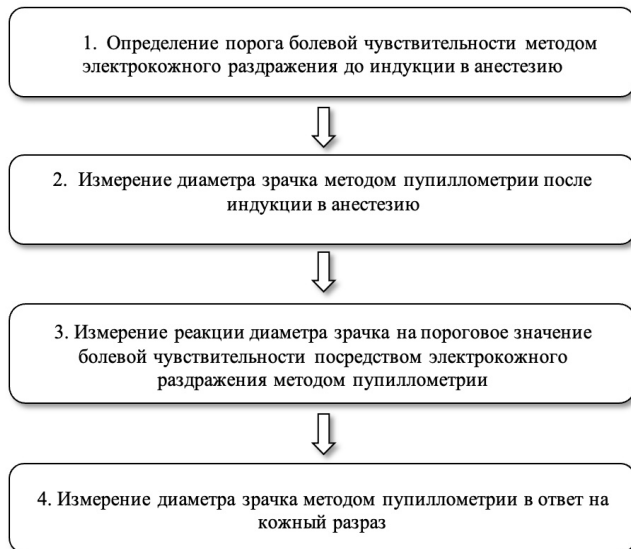


Рис. 1. Блок-схема. Этапы исследования
Fig. 1. Flowchart. Stages of research

анестезия с SAP-блоком; 4-я – сочетанная анестезия с ESP-блоком. С помощью пупиллометрии оценивали анагетический эффект регионарных блокад на четырех этапах периоперационного периода (рис. 1). Оценка диаметра зрачка и показателей гемодинамики (АД ср., ЧСС) проводилась врачами, ослепленными по отношению к применяемому препарату для регионарных блокад (РБ) (ропивакаин/NaCl). Все шприцы были маркированы как «ропивакаин».

Критерии включения в исследование: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, плановое торакоскопическое оперативное вмешательство, отсутствие аллергической реакции на местные анестетики и индивидуальной непереносимости препарата (ропивакаин).

Критерии не включения: отказ от участия в исследовании, внеплановые операции, отказ от регионарного компонента анестезии, наличие у пациента кардиостимулятора, тяжелых нарушений ритма, сахарного диабета, сопутствующей патологии мышечной системы, воспалительных изменений кожного покрова в области планируемой блокады и месте прикрепления электродов, а также пациенты с такими заболеваниями в анамнезе, как птоз, катаракта, повреждение глазодвигательного нерва, анизокория, помутнение роговицы, афферентные и эфферентные зрачковые дефекты.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 124 пациентов. Исключили 4 больных в связи с интраоперационным изменением хирургического доступа на торакотомии.

Пациентам всех групп проводили однотипную индукцию: пропופол 1,5–2 мг/кг; дисатракурия бесилат 0,15 мг/кг; фентанил 2–3 мкг/кг. Поддержание анестезии: севофлуран (0,7–1,5 МАК). На регионарный компонент использовали ропивакаин 0,375% 20 мл независимо от метода регионар-

ной блокады. Фентанил перед кожным разрезом не вводили.

Исследуемые группы. В группе сочетанной анестезии с ПВБ после индукции в анестезию и интубации трахеи в положении пациента на боку под УЗ-навигацией линейным датчиком осуществляли пункцию паравerteбрального пространства на уровне отростка Th₄ – Th₅ с помощью набора для эпидуральной анестезии. Под контролем ультразвуковой навигации вводили местный анестетик, после чего устанавливали катетер в паравerteбральное пространство.

Группе пациентов, которым проводили сочетанную анестезию с ESP-блоком после вводной анестезии с интубацией и поворота пациента на бок, осуществляли пункцию и катетеризацию нейрофасциального пространства под мышцей, разгибающей позвоночник, на уровне отростка Th₅ под контролем УЗИ.

Пункцию и катетеризацию пространства передней зубчатой мышцы пациентам в группе сочетанной анестезии с SAP-блоком осуществляли с помощью набора для эпидуральной анестезии в условиях ультразвуковой навигации. Во время процедуры положение пациента – на спине с отведенными руками. Линейный датчик УЗИ позиционировали в области 4–5-го межреберья по средней подмышечной линии. Через иглу эпидурального набора после небольшого болюса вводили местный анестетик в глубокий фасциальный слой передней зубчатой мышцы однократно.

До индукции в анестезию пациентам всех групп определяли пороги болевой чувствительности методом электрокожного раздражения.

Несмотря на то, что видеопупиллометр Algiscan обладает возможностью электрического стимула, минимальная сила разряда, запрограммированного в приборе, достаточно высока и зачастую отрицательно переносится пациентами. Нашей задачей было определить пороги болевой чувствительности пациентов, не доставляя им дискомфорт, что позволяло наиболее достоверно определить эти показатели.

В области срединного нерва на стороне операции накладывались электроды, к которым подключали нервно-мышечный мониторинг (ТОФ), с помощью которого осуществлялось электрокожное раздражение. Пациента предупреждали о том, что будет нанесен электрический стимул и, опираясь на субъективное восприятие обследуемого, просили сообщить, когда появятся какие-либо ощущения стимуляции, которые расценивали как сенсорную чувствительность, и когда эти ощущения будут восприниматься больным как «неприятные». Эти данные фиксировали как минимальный болевой порог. Стимуляцию начинали с наименьших разрядов мощностью в 1 мА.

После определения порогов болевой чувствительности осуществляли измерение диаметра зрачка методом пупиллометрии на следующих этапах:



Рис. 2. Динамические измерения пупиллометра
Fig. 2. Dynamic measurements of a pupilometer

I – после индукции в анестезию (эталонный размер); II – на электрокожную стимуляцию, равную пороговому значению болевой чувствительности; III – на кожный разрез.

Методика пупиллометрии. В основе пупиллометрии лежит передача изображения с помощью аналогового видеосигнала, осуществляемого без дополнительной подсветки глазного яблока. Предусмотрено два режима измерений прибором AlgiScan: дискретное измерение и динамическое измерение. Дискретные измерения представляют собой непосредственное считывание врачом в реальном времени размера зрачка на экране пупиллометра. Динамические измерения состоят из серии измерений с цифрами и кривой, представляющей вариацию размеров зрачка от эталонного (первого фиксированного измерения) (рис. 2).

В данном исследовании у всех пациентов после индукции в анестезию и интубации трахеи измеряли диаметр зрачка в динамическом режиме пупиллометра с ипсилатеральной операции стороны. Это первое значение принимали за эталонное, следующее измерение на раздражающий стимул интерпретировалось прибором от эталонного.

Для осуществления измерения у пациентов в анестезии врачу необходимо поднять веки больного так, чтобы зрачок, измерение которого осуществляется, был полностью ничем не заслонен, и переместить черную манжету-окуляр к глазу пациента, не создавая при этом давления. После чего зрачок пациента должен быть сцентрирован на экране и полностью окрашен в зеленый цвет, что свидетельствует о правильном позиционировании пупиллометра (рис. 3). На мониторе отобразятся как изображение глаза, так и диаметр зрачка в мм.

На всех этапах исследования фиксировали показатели АД ср. и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Уровень глюкозы крови оценивали в начале и конце операции. Также фиксировали расход опиоидных анальгетиков за все время оперативного вмешательства.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.7.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия

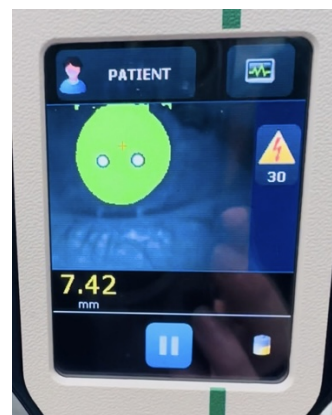


Рис. 3. Корректное позиционирование и обнаружение зрачка
Fig. 3. Correct positioning and pupil detection

нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применяли однофакторный дисперсионный

Таблица 1. Пороги болевой чувствительности
Table 1. Thresholds of pain sensitivity

Регионарная блокада	Порог болевой чувствительности (мА)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
ПВБ	7,0	6,25–8,75	30	0,861
ESP-блок	7,0	6,25–9,0	30	
SAP-блок	8,0	7,0–9,0	30	
КОА (контрольная группа)	7,0	7,0–9,0	30	

Таблица 2. Изменения диаметра зрачка на этапах исследования в зависимости от вида анестезии
Table 2. Changes in pupil diameter at the stages of the study depending on the type of anesthesia

Группа	Этапы наблюдения					
	Диаметр зрачка после индукции в анестезию		Диаметр зрачка на электрокожное раздражение (болевой порог)		Диаметр зрачка на кожный разрез	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
ПВБ	2,35	2,00–2,95	2,85 [#]	2,02–3,05	3,03**	2,38–3,42
ESP	2,25	1,90–2,68	2,38 [#]	2,01–3,01	2,90**	2,23–3,50
SAP	2,50	1,64–3,20	2,55 [#]	1,96–3,30	3,04**	2,11–3,76
КОА	2,56	1,85–3,02	3,79*	3,01–4,03	4,79*	4,31–5,33

* – $p < 0,005$ по сравнению с предыдущим этапом; * – $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

анализ с повторными измерениями. Статистическую значимость изменений показателя в динамике оценивали с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведенного исследования всем пациентам были определены пороги боли, которые составили от 4 до 14 мА и не различались у пациентов между группами (табл. 1).

В дальнейшем на этапах исследования были зарегистрированы показатели диаметра зрачка, АДср и ЧСС. Как видно из табл. 2, исходные данные диаметра зрачка не различались между группами и составили от 1,2 до 4 мм.

После индукции в анестезию и выполнения регионарных блокад осуществляли электрокожное раздражение на уровне болевой порога. Было отмечено увеличение диаметра зрачка в ответ на электрокожное раздражение во всех группах исследования. При этом, если увеличение диаметра зрачка не различалось у пациентов в группах с регионарной анестезией, то в группе контроля имел место более значительный прирост по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами ($p \leq 0,001$).

Схожая динамика диаметра зрачка отмечалась и при регистрации параметров на этапе кожного разреза. Однако диаметр зрачка был больше не только в сравнении с исходными данными, но и с приростом диаметра зрачка на электрокожное раздражение на уровне болевой порога. При этом в группе с КОА увеличение зрачка было выражено в большей степени, чем у пациентов с РА.

Динамика АДср отчасти подтверждает данные, полученные при помощи пупиллометрии (табл. 3). Во всех группах отмечался умеренный рост АДср в ответ на электрокожное раздражение и на хирургический разрез.

В то же время наиболее выраженный прирост АДср на кожный разрез отмечался в группе с КОА, а наименьший – в группе с ESP-блоком. В пользу более выраженного стресс-эффекта при выполнении ESP-блока свидетельствуют более низкие показатели АДср на этапе электрокожного раздражения ($p < 0,005$). Еще одним интересным наблюдением можно считать несколько более высокие цифры АДср в группе с SAP-блоком по сравнению с ESP-блоком как на электрокожное раздражение, так и на кожный разрез.

В целом закономерности динамики изменения ЧСС в ответ на электрокожное раздражение и на кожный разрез схожим образом укладываются в описание диаметра зрачка и пупиллометрии (табл. 3). Отмечается умеренное нарастание ЧСС при нанесении как электрического раздражения, так и кожного разреза с несколько преобладанием в группах с КОА и ESP-блоком ($p < 0,005$).

Как видно из данных табл. 4, дозы фентанила не различались между группами исследования. Однако во всех группах наблюдалась умеренная гипергликемия, которая была значимо выше у больных с КОА и SAP-блоком (табл. 5).

Таблица 3. Динамика диаметра зрачка, АДср. и ЧСС в зависимости от вида анестезии
Table 3. Pupil diameter dynamics, mean BP and heart rate depending on the type of anesthesia

Группы	Этапы наблюдения											
	индукция в анестезию				электрокожное раздражение				кожный разрез			
	АД ср		ЧСС		АД ср		ЧСС		АД ср		ЧСС	
	Me	Q ₁ –Q ₃	M±SD	95% ДИ	Me	Q ₁ –Q ₃	M±SD	95% ДИ	Me	Q ₁ –Q ₃	M±SD	95% ДИ
ПВБ	83,0	77,0–89,25	67,27 ± 10,23	63,44–71,09	84,5*	80,0–89,75	77,13 ± 10,17*	73,34 – 80,93	84,0#	73,5 – 89,75	70,17 ± 10,25**	66,34–73,99
ESP	81,5	73,00–85,75	72,07 ± 9,2	68,63–75,5	82,0#	74,25–85,75	80,2 ± 7,06*	77,56 – 82,84	80,0#	75,75 – 87,5	76,03 ± 8,84*	72,73–79,33
SAP	85,0	77,25–95,0	67,4 ± 11,71	63,03–71,77	87,0***	81,25–94,00	78,6 ± 11,2*	74,42 – 82,78	86,0***	78,5 – 96,0	70,7 ± 10,1**	66,93–74,47
КОА	85,50 (n=30)	83,25–93,75	70,13 ± 11,44	65,86–74,41	88,5* **	84,25–97,0	75,80 ± 9,63*	72,2– 79,4	90,5* **	88,0 – 96,25	78,83 ± 10,86*	74,78–82,89

* – $p < 0,005$ между этапами; ** – $p < 0,005$ по сравнению со 2-й группой; # – $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Общее количество фентанила в зависимости от вида анестезии
Table 4. Total amount of fentanyl depending on the type of anesthesia

Регионарный компонент	Общее количество фентанила (мкг · кг ⁻¹ · ч ⁻¹)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
ПВБ	3,09	2,15–4,61	30	0,737
ESP-блок	2,54	1,81–4,30	30	
SAP-блок	2,99	1,79–4,17	30	
КОА (группа-контроль)	3,03	2,24–3,75	30	

Таблица 5. Динамика глюкозы в зависимости от метода регионарной блокады
Table 5. Glucose dynamics depending on the method of regional blockade

Группы	Этапы наблюдения			
	Уровень глюкозы крови на начало операции		Уровень глюкозы крови на конец операции	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
ПВБ	4,90	4,00–5,70	7,10**	6,78–8,0
ESP-блок	4,75	3,82–5,78	7,10**	6,4–8,4
SAP-блок	4,65	3,80–5,57	7,75*	6,9–8,38
КОА	4,90	4,10–5,67	8,15*	7,33–9,0

* – различия показателей между этапами статистически значимы ($p < 0,001$); * – $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

Традиционно для контроля адекватности анальгезии во время оперативных вмешательств врачи-анестезиологи-реаниматологи опираются на изменения таких параметров, как АД и ЧСС. Однако эта общепринятая практика остается весьма неточной [4]. Во-первых, изменения ЧСС и АД в ответ на болевое раздражение могут проявляться с задержкой, что снижает их ценность для оперативной оценки боли. Во-вторых, на эти параметры влияет множество факторов (прием лекарственных средств, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца и др.), что значительно снижает их диагностическую ценность для определения потребности в обезболивании.

В этом контексте метод пуриллометрии представляет собой перспективную альтернативу традиционным подходам [4, 8, 16]. Наши данные подтверждают, что изменение диаметра зрачка является более чувствительным и ранним методом оценки

анальгезии по сравнению с гемодинамическими параметрами. АДср и ЧСС также отражали реакцию на болевые стимулы, однако их чувствительность оказалась ниже. В частности: АДср умеренно повышалось в ответ на ноцицептивный стимул, но без значимых различий между этапами. ЧСС демонстрировала схожую динамику, но с более выраженной вариабельностью.

Статистически значимое увеличение диаметра зрачка в ответ на болевые стимулы, наиболее выраженное в группе с комбинированной общей анестезией, согласуется с современными представлениями о патофизиологии операционного стресса и подтверждает эффективность регионарных методов анестезии в подавлении ноцицептивной импульсации [5, 7, 10]. Также на недостаточность общей анестезии при торакоскопических вмешательствах указывало значимое повышение уровня глюкозы крови к концу операции, что согласуется с более выраженной активацией контринсулярных гормонов на фоне недостаточной анальгезии.

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании зависимость между данными электрокожного раздражения на уровне порога боли и выраженностью вегетативных реакций на хирургический разрез. Этот факт имеет важное клиническое значение, так как позволяет рассматривать реакцию на электрокожное раздражение в качестве предиктора интенсивности болевого ответа и, соответственно, оптимизировать план анестезиологического обеспечения.

Результаты исследования также подчеркивают различия в эффективности различных методов анестезии. Наименьшие изменения гемодинамических параметров и уровня гликемии в группе ESP-блока свидетельствуют о его преимуществах в контроле стресс-реакции при торакоскопических вмешательствах.

Конфликт интересов: Выжигина М. А. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Vyzhigina M. A. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выводы

1. Электрокожная стимуляция на уровне порогов, определенных до операции, может служить методом, предугадывающим вегетативный ответ на хирургический разрез.

2. Пупиллометрия является более чувствительным и специфичным методом оценки ноцицепции в сравнении с параметрами гемодинамики.

3. Регионарные блокады обеспечивают более эффективную аналгезию при торакоскопических оперативных вмешательствах, нежели комбинированная общая анестезия.

4. Наибольшую аналгетическую эффективность продемонстрировал ESP-блок, что выражалось в минимальном расширении зрачка на болевые стимулы (2,90 мм vs 4,79 мм в группе КОА, $p < 0,005$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Л. П. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях // *Общая реаниматология*. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 31–34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>.
2. Базаров Д. В., Тонеев М. А., Выжигина М. А. и др. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли // *Российский журнал боли*. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 14–19. <http://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.15>.
3. Иванищева Ю. А., Зайцев А. Ю., Кавочкин А. А. и др. Влияние атропина на точность пупиллометрии, как метода диагностики аналгетического компонента общей анестезии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2025. – Т. 22, № 5. – С. 15–20. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-15-20>.
4. Тарасова Н. Ю., Шмигелевский А. В., Лубнин А. Ю., Куликов А. С. Количественный интраоперационный мониторинг аналгезии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. № 3. – С. 27–36. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127>.
5. Цветков Д. С., Чернышева Е. Д., Шин А. Р. Паравертебральная блокада в торакальной анестезиологии // *Российский журнал боли*. – 2013. – № 3. – С. 3–7.
6. Achamallah N., Fried J., Sharma R. et al. Pupillary light reflex is not abolished by epinephrine and atropine given during advanced cardiac life support in patients who achieve return of spontaneous circulation // *Journal of intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 459–465. <http://doi.org/10.1177/0885066620906802>.
7. Baidya D. K., Khanna P., Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 626–635. <http://doi.org/10.1093/icvts/ivt551>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich L. P. Influence of regional anesthesia on metabolic and inflammatory changes in abdominal operations. *General Reanimatology*, 2011, no 2, pp. 31–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>
2. Bazarov D. V., Toneev M. A., Vyzhigina M. A. et al. Multidisciplinary approach to postoperative therapy. *Russian magazine of pain*, 2019, no 2, pp. 14–19. (In Russ.). <http://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.15>.
3. Ivanishcheva Yu. A., Zaitsev A. Yu., Kavochkin A. A. et al. The effect of atropine on the accuracy of pupillometry as a method of diagnosing the analgesic component of general anaesthesia. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2025, vol. 22, no. 5, pp. 15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-5-15-20>.
4. Tarasova N. Yu., Shmigelevsky A. V., Lubnin A. Yu., Kulikov A. S. Quantitative intraoperative monitoring of analgesia. *Anesthesiology and resuscitation*, 2020, no. 3, pp. 27–36. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127>.
5. Tsvetkov D. S., Chernysheva E. D., Shin A. R. Paravertebral blockade in thoracic anesthesiology. *Russian magazine of pain*, 2013, no 3, pp. 3–7. (In Russ.).
6. Achamallah N., Fried J., Sharma R. et al. Pupillary light reflex is not abolished by epinephrine and atropine given during advanced cardiac life support in patients who achieve return of spontaneous circulation. *Journal of intensive care medicine*, 2020, vol. 36, no. 4, pp. 459–465. <http://doi.org/10.1177/0885066620906802>.
7. Baidya D. K., Khanna P., Maitra S. Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 626–635. <http://doi.org/10.1093/icvts/ivt551>.

8. Barvais L., Engelman E., Eba J. M. et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation // *Br J Anaesth.* – 2003. – Vol. 91, № 13. – P. 347–352. <http://doi.org/10.1093/bja/aeg178>.
9. Brodsky J. B., Cohen E. Video-assisted thoracoscopic surgery // *Current Opinion in Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 41. <http://doi.org/10.1097/00001503-200002000-00007>.
10. Davies R. G., Myles P. S., Graham J. M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy // *Br J Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 418–426. <http://doi.org/10.1093/bja/ael020>.
11. Finnerty D. T., McMahon A., McNamara J. R. al. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery // *Br J Anaesth.* – 2020. – Vol. 125, № 5. – P. 802–810. <http://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.020>.
12. Gaballah K. M., Soltan W. A., Bahgat N. M. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930141/> - full-view-affiliation-1 Ultrasound-guided serratus plane block versus erector spinae block for postoperative analgesia after VATS // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 1946–1953. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.02.028>.
13. Kaplowitz J., Papadakos P. J. Acute pain management for video-assisted thoracoscopic surgery: an update // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 312–321. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.04.010>.
14. Kornilov E., Gehlen L., Yacobi D. et al. Pupillary pain index predicts postoperative pain but not the effect of peripheral regional anaesthesia in patients undergoing total hip or total knee arthroplasty: an observational study // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59, № 5. – P. 826. <http://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f0030>.
15. Larson M. D. Mechanism of opioid-induced pupillary effects // *Clin Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 119, № 6. – P. 1358–1364. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.106>.
16. Larson M. D., Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review // *Anesthesia & Analgesia.* – 2015. – Vol. 120, № 6. – P. 1242–1253. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314>.
17. Larson M. D., Talke P. O. Effect of dexmedetomidine, an alpha2 – adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia // *Br J Clin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 51, № 1. – P. 27–33. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x>.
18. Taketa Y., Irisawa Y., Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after VATS // *Reg Anesth Pain Med.* – 2020. – Vol. 45. – P. 10–15. <http://doi.org/10.1136/rapm-2019-100827>.
8. Barvais L., Engelman E., Eba J. M. et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*, 2003, vol. 91, no. 13, pp. 347–352. <http://doi.org/10.1093/bja/aeg178>.
9. Brodsky J. B., Cohen E. Video-assisted thoracoscopic surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2000, vol. 13, no. 1, pp. 41. <http://doi.org/10.1097/00001503-200002000-00007>.
10. Davies R. G., Myles P. S., Graham J. M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy. *Br J Anaesth*, 2006, vol. 96, no. 4, pp. 418–426. <http://doi.org/10.1093/bja/ael020>.
11. Finnerty D. T., McMahon A., McNamara J. R. al. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery. *Br J Anaesth*, 2020, vol. 125, no. 5, pp. 802–810. <http://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.020>.
12. Gaballah K. M., Soltan W. A., Bahgat N. M. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930141/> - full-view-affiliation-1 Ultrasound-guided serratus plane block versus erector spinae block for postoperative analgesia after VATS. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, vol. 33, no. 7, pp. 1946–1953. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.02.028>.
13. Kaplowitz J., Papadakos P. J. Acute pain management for video-assisted thoracoscopic surgery: an update. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2012, vol. 26, no. 2, pp. 312–321. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.04.010>.
14. Kornilov E., Gehlen L., Yacobi D. et al. Pupillary pain index predicts postoperative pain but not the effect of peripheral regional anaesthesia in patients undergoing total hip or total knee arthroplasty: an observational study. *Medicina (Kaunas)*, 2023, vol. 59, no. 5, pp. 826. <http://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f0030>.
15. Larson M. D. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*, 2008, vol. 119, no. 6, pp. 1358–1364. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.106>.
16. Larson M. D., Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, vol. 120, no. 6, pp. 1242–1253. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314>.
17. Larson M. D., Talke P. O. Effect of dexmedetomidine, an alpha2 – adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, vol. 51, no. 1, pp. 27–33. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x>.
18. Taketa Y., Irisawa Y., Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after VATS. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, vol. 45, pp. 10–15. <http://doi.org/10.1136/rapm-2019-100827>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» НКЦ № 1, 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Иванищева Юлия Андреевна

младший научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: ivanishcheva_yuulya@mail.ru

Зайцев Андрей Юрьевич

д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X, SPIN: 3013-9774 Author ID: 168722

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky, Scientific and Clinical Center № 1, Moscow, Russia 2, Abrikosovskiy str., Moscow, Russia, 119991

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991

Ivanishcheva Yulia A.

Junior Research Fellow, Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky.
E-mail: ivanishcheva_yuulya@mail.ru

Zaytsev Andrey Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X, SPIN: 3013-9774, Author ID: 168722

Кавочкин Алексей Алексеевич

младший научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: sprayker-med@mail.ru

Выжигина Маргарита Александровна

д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Дубровин Кирилл Викторович

канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации I НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508, SPIN: 3102-4356, Author ID: 701800

Базаров Дмитрий Владимирович

д-р мед. наук, зав. отделением торакальной хирургии и онкологии НКЦ 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, ведущий научный сотрудник.
E-mail: dbazarov@rambler.ru

Попов Сергей Олегович

канд. мед. наук, главный врач НКЦ № 1 ГНЦ РФ, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, член ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, член европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов.
E-mail: Popov@med.ru

Кузнецова Александра Антоновна

студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: alexandria_kuznetsova@mail.ru

Kavochkin Aleksey A.

Junior Research Fellow, Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky; Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: sprayker-med@mail.ru

Vyzhigina Margarita A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky.
E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Dubrovin Kirill V.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508, SPIN: 3102-4356, Author ID: 701800

Bazarov Dmitry V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracic Surgery and Oncology, Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky.
E-mail: dbazarov@rambler.ru

Popov Sergey O.

Dr. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Scientific and Clinical Center № 1, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Surgery named after Acad. B. V. Petrovsky, Member of the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Member of the European Association of Cardiothoracic Surgeons.
E-mail: Popov@med.ru

Kuznetsova Alexandra A.

Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: alexandria_kuznetsova@mail.ru



Топографо-анатомическое обоснование безопасности проведения субтрансверзального способа паравerteбральной блокады в сравнении с ESP-блокадой и паравerteбральной блокадой в эксперименте на трупном нефиксированном материале

А. А. АЛЕКСЕЕВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ¹, Д. В. ДОСПЕХОВ², А. А. МАКСИМОВА^{1*}, О. Е. РОМАНОВА¹, М. А. ВЫЖИГИНА¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.10.2025 г.; дата рецензирования 18.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Регионарная анестезия приобретает большую популярность в анестезиологии. В торакоабдоминальной хирургии часто применяют ESP-блок (erector spinae plane block) и TPV-блок (thoracic paravertebral block). Существуют данные о проникновении анестетика в эпидуральное пространство, что приводит к развитию симпатического блока. Предполагаем, что субтрансверзальное введение анестетика обеспечивает более эффективный обезболивающий эффект за счет большего влияния на симпатический ствол, спланхнические нервы, грудно-абдоминальные нервы с ограниченной диффузией в эпидуральное пространство.

Цель – провести сравнительную оценку распространения контраста с анестетиком в субтрансверзальном пространстве при выполнении ESP-блока, TPV-блока и субтрансверзального способа паравerteбральной блокады.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 трупах: группа ESP-блока ($n = 10$), группа TPV-блока ($n = 10$) и группа субтрансверзального способа паравerteбральной блокады ($n = 10$). Процедуру осуществляли на уровне Th7–Th8 под контролем ультразвуковой навигации через иглу 18G инфузией раствора ропивакаина 0,2% – 20 мл с контрастом со скоростью 5 мл/мин. Затем проводили вскрытие, анализ площади распространения красителя и степени диффузии.

Результаты. Статистически значимые различия выявлены в количестве вовлеченных спинномозговых корешков, спланхнических нервов и частоте диффузии в плевральную полость и внутренние органы ($p < 0,05$). Максимальное количество вовлеченных корешков спинномозговых нервов отмечено при ESP-блоке (7 сегментов), минимальное – при TPV-блоке (2 сегмента). Наибольшая распространенность по спланхническим нервам и диффузия во внутренние органы зарегистрированы при субтрансверзальном способе. Частота повреждений межреберных сосудов не отличалась статистически ($p > 0,05$).

Заключение. Субтрансверзальный способ паравerteбральной блокады обеспечивает наибольшее вовлечение нервных структур, что позволяет выдвинуть предположение о его воздействии как на симпатическую, так и парасимпатическую нервную систему. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности метода.

Ключевые слова: регионарная анестезия, ESP-блокада, TPV-блокада, субтрансверзальный способ паравerteбральной блокады, эпидуральная анестезия, паравerteбральная блокада

Для цитирования: Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Доспехов Д. В., Максимова А. А., Романова О. Е., Выжигина М. А. Топографо-анатомическое обоснование безопасности проведения субтрансверзального способа паравerteбральной блокады в сравнении с ESP-блокадой и паравerteбральной блокадой в эксперименте на трупном нефиксированном материале // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 23–31. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-23-31>.

Topographic and anatomic justification of the safety of subtransversal method of paravertebral block in comparison with ESP block and paravertebral block in the experiment on unfixed cadaveric material

ANTON A. ALEKSEYEV¹, ANDREY G. YAVOROVSKIY¹, DANIIL V. DOSPEKHOV², ANASTASIA A. MAKSIMOVA^{1*}, OLGA E. ROMANOVA¹, MARGARITA A. VYZHIGINA¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine of The Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Received 23.10.2025; review date 18.11.2025

ABSTRACT

Introduction. Regional anesthesia is gaining popularity in anesthesiology. In thoracoabdominal surgery, the ESP block (erector spinae plane block) and TPV block (thoracic paravertebral block) are frequently used. There is evidence of anesthetic penetration into the epidural space, leading to the development of a sympathetic block. We hypothesize that subtransversal administration of the anesthetic provides a more effective analgesic effect due to a greater influence on the sympathetic trunk, splanchnic nerves, and thoracoabdominal nerves with limited diffusion into the epidural space.

The objective was to conduct a comparative evaluation of the spread of contrast with anesthetic in the subtransversal space when performing ESP block, TPV block, and subtransversal method of paravertebral block.

Materials and methods. The study was conducted on 30 cadavers: ESP-block group ($n = 10$), TPV-block group ($n = 10$), and subtransversal method of paravertebral block group ($n = 10$). The procedure was performed at the level of Th7–Th8 under ultrasound guidance through an 18G needle with infusion of 20 ml of 0.2% Ropivacaine solution with contrast at a rate of 5 ml/min. Then, dissection was performed, and the area of dye spread and the degree of diffusion were analyzed.

Results. Statistically significant differences were found in the number of involved spinal nerve roots, splanchnic nerves, and the frequency of diffusion into the pleural cavity and internal organs ($p < 0.05$). The maximum number of involved spinal nerve roots was observed with ESP block (7 segments), and the minimum with TPV block (2 segments). The greatest spread along the splanchnic nerves and diffusion into the internal organs were recorded with the subtransversal method of paravertebral block. The frequency of intercostal vessel damage did not differ statistically ($p > 0.05$).

Conclusion. The subtransversal method of paravertebral block provides the greatest involvement of nerve structures, which allows us to hypothesize its effect on both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Further research is needed to evaluate the effectiveness of the method.

Keywords: regional anesthesia, ESP block, TPV block, subtransversal method of paravertebral block, epidural anesthesia, paravertebral block

For citation: Alekseyev A. A., Yavorovskiy A. G., Dospekhov D. V., Maksimova A. A., Romanova O. E., Vyzhigina M. A. Topographic and anatomic justification of the safety of subtransversal method of paravertebral block in comparison with ESP block and paravertebral block in the experiment on unfixed cadaveric material. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-23-31>.

* Для корреспонденции:

Анастасия Андреевна Максимова
E-mail: am9165577382@yandex.ru

* Correspondence:

Anastasia A. Maksimova
E-mail: am9165577382@yandex.ru

Введение

С каждым годом в Российской Федерации происходит значительное увеличение количества проведенных операций. Большую долю среди них составляют торакальные и абдоминальные операции. В связи с ростом объемов оперативного лечения усиливается потребность в улучшении качества анестезиологического обеспечения для повышения безопасности и комфорта пациентов. Долгое время «золотым стандартом» анестезиологического обеспечения торакальных и абдоминальных оперативных вмешательств была сочетанная анестезия с применением опиоидов для контроля болевого синдрома и нейроаксиальных блокад. Однако применение опиоидных препаратов сопряжено с рядом нежелательных эффектов, таких как послеоперационные тошнота и рвота [3], головная боль, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, задержки мочеиспускания, спазма сфинктеров желчных протоков. Особенно критичными для анестезиолога являются угнетение дыхания и трудности с пробуждением пациента и отлучением от искусственной вентиляции легких.

Послеоперационный период при таких видах оперативных вмешательств обладает рядом особенностей, которые необходимо учитывать при проведении анестезиологического обеспечения. После торакальных операций ключевым моментом успешной реабилитации является ранняя активизация пациента и перевод его на самостоятельное дыхание. Это необходимо для предотвращения таких осложнений, как ателектазы и застойная пневмония. Выраженный болевой синдром ограничивает возможность самостоятельного дыхания пациента, что замедляет процесс восстановления и снижает качество жизни в послеоперационном периоде. При абдоминальных оперативных вмешательствах также наблюдается выраженный болевой синдром, существенно снижающий качество жизни пациента и требующий также применения опиоидных анальгетиков. Однако в данном случае чрезвычайно важно обеспечить адекватную моторику желудочно-кишечного тракта, что сомнительно при приме-

нении препаратов опиоидного ряда, замедляющих перистальтику. Развитие послеоперационной тошноты и рвоты ведет к повышению внутрибрюшного давления, что может негативно сказаться на процессе восстановления пациента и увеличить риск осложнений [2, 14].

Современный тренд в анестезиологии – снижение уровня нагрузки опиоидами на пациента [1, 6]. В связи с этим широкое распространение в торакоабдоминальной хирургии получила продленная эпидуральная блокада. Несмотря на ряд очевидных преимуществ, таких как качественное обезболивание и возможность продления анестезии, данный подход имеет и свои недостатки. Эпидуральная анестезия – это сложная, оператор-зависимая манипуляция, ассоциирована с высоким риском развития постпункционной головной боли, мозаичного блока или недостаточного уровня анальгезии, а выполнение блокады на уровне грудного отдела может быть сопряжено с различными техническими трудностями [16].

Активное внедрение в клиническую практику ультразвуковой (УЗ) навигации открыло новые возможности в анестезиологическом обеспечении, а именно способствовало развитию регионарной анестезии. УЗ-навигация повысила точность и селективность блокад, минимизировала количество осложнений и неэффективных блоков, ускорило выполнение процедуры [11]. Местный анестетик при регионарной блокаде вводят непосредственно возле нервного ствола либо в межфасциальное пространство, обеспечивая блокаду периферических ветвей нервов.

При торакальных и абдоминальных оперативных вмешательствах наиболее популярным видом регионарной блокады, наряду с блокадой квадратной мышцы поясницы (QLB), является блокада мышцы, выпрямляющей спину, или erector spinae plane блок (ESP-блок) [4, 12, 13]. Местный анестетик вводится между поперечными отростками позвонков и мышцей, выпрямляющей спину, диффундирует в каудально-краниальном направлении и блокирует соседние корешки спинномозговых нервов симпатической нервной системы, обеспечивая достаточную сенсорную анестезию [8].

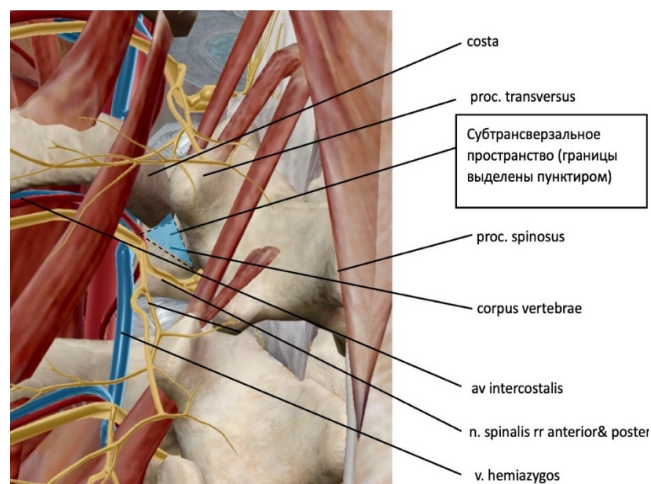


Рис. 1. Схема распространения анестетика при его введении в субтрансверзальное пространство
Fig. 1. The scheme of distribution of the anesthetic when it is injected into the subtransverse space

В торакальной хирургии также широко применяется грудная паравертебральная блокада, или thoracic paravertebral block (TPV-блок) [7]. Местный анестетик вводят непосредственно в паравертебральное пространство возле корешков спинномозговых нервов. Отрицательным аспектом данного блока является ограничение диффузии препарата в окружающие ткани за счет множества мышц и фасций межпоперечной зоны. В связи с этим зона анестезии ограничена зоной иннервации конкретного спинномозгового нерва. Ввиду вышеописанных анатомических особенностей невозможна установка в эту область катетера для продленной инфузии. Для расширения сенсорного блока необходимо выполнить несколько инъекций [10].

Мы предположили, что субтрансверзальное введение препарата способно одновременно обеспечить как блокаду симпатического компонента болевой чувствительности через воздействие на спинномозговой нерв в зоне инъекции, так и блокаду висцерального компонента благодаря распространенной диффузии препарата в низлежащие проводящие пути, без диффузии в эпидуральное пространство.

Цель исследования – оценить направление и площадь распространения контраста с анестетиком в субтрансверзальном межфасциальном пространстве и ESP-блока, в том числе на нервные структуры – нервные корешки, симпатический ствол, диафрагмальный нерв.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое одноцентровое пилотное исследование без расчета необходимого объема выборки, объем выборки составил 30 трупов.

Критерии включения: наличие неостребованного трупного материала, верифицированный установленный посмертный диагноз.

Критерии не включения: возраст менее 18 лет.

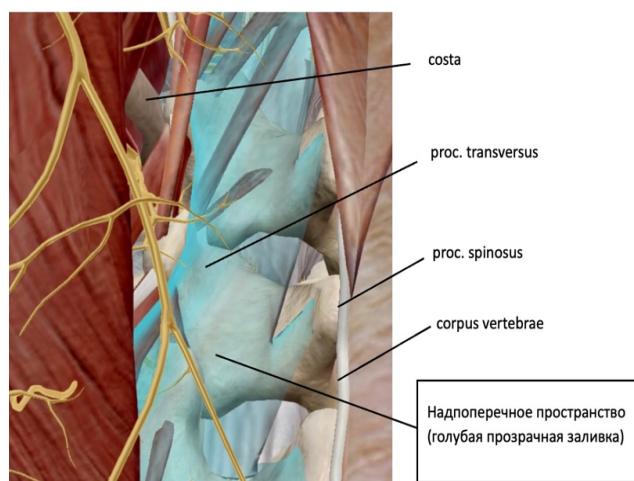


Рис. 2. Схема распространения анестетика при выполнении ESP-блокады
Fig. 2. Distribution of an anesthetic during ESP blockade

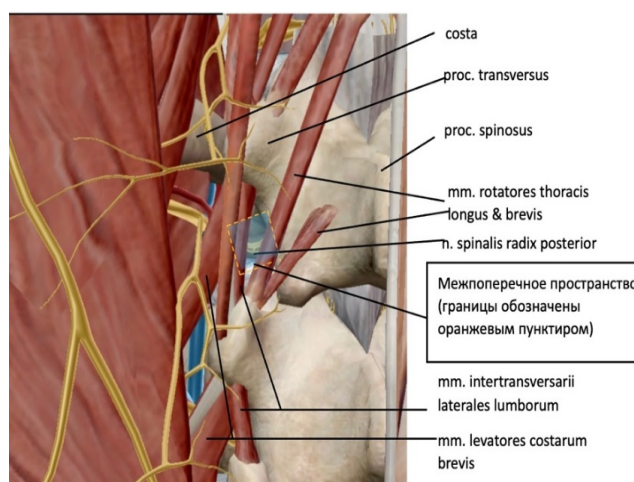


Рис. 3. Схема распространения анестетика при проведении паравертебральной блокады
Fig. 3. The scheme of distribution of the anesthetic during paravertebral block

Критерии исключения отсутствовали.

Рандомизацию осуществляли методом конвертов. Запечатанные непрозрачные конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их число соответствовало объему выборки ($n=30$). Внутри конверта содержалось кодовое слово с названием группы исследования. Слепо выбранный конверт распечатывался, содержимое конверта не разглашалось.

Продолжительность исследования. Исследование было проведено в период с 01.01.2024 г. по 01.07. 2025 г.

Условия проведения. Исследование выполнено на базе централизованного патологоанатомического отделения Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Трупы были разделены на три равных группы.

Описание медицинского вмешательства. В ходе исследования оценивали диффузию ропивакаина

Оценка степени распространения местного анестетика на близлежащие нервные структуры при моделировании блокад Assessment of the extent of local anesthetic spread to nearby nerve structures during blockade simulation

Вид блокады	Число пациентов, <i>n</i>	Количество вовлеченных сегментов корешков	Случаи вовлечение симпатических стволов, <i>n</i>	Количество окрашиваний плевральной полости и внутренних органов, <i>n</i>	Количество поврежденных межреберных сосудов
ESP-блокада	10	7	1 (10%)	0	0
Паравerteбральная блокада	10	2	3 (30%)	0	0
Субтрансверзальный доступ паравerteбральной блокады	10	6	5 (50%)	3 (30%)	0



Рис. 4. Оценка площади распространения местного анестетика на близлежащие структуры при моделировании субтрансверзальной блокады
Fig. 4. Assessment of the spread of local anesthetic to nearby structures during subtransversal block simulation

0,2% – 20 мл, смешанного с метиленовым синим в объеме 1 мл, в окружающие нервные структуры. Введение препарата проводили под контролем ультразвуковой навигации с использованием аппарата «АНГИОДИН-Соно/п-ультра» (АО «Калугаприбор», Россия; регистрационный номер медицинского изделия РЗН ФСР 2012/13018). Скорость введения была сравнима со скоростью введения местного анестетика при проведении регионарной анестезии, а именно 5 мл в мин.

При моделировании каждой блокады время экспозиции, обычно определяемое как латентный период, составляло 15 мин. После вскрытия трупа проводили анализ площади распространения красителя и оценивали степень его диффузии на близлежащие ткани. После вскрытия трупа выполняли оценку площади распространения препарата и определение степени его диффузии.

Было смоделировано 30 блокад по 10 в каждой группе.

Техника выполнения: в 1-й группе «Субтрансверзальный способ паравerteбральной блокады» вводили препарат с использованием иглы для эпидуральной анестезии размера 18G; инъекцию выполняли под поперечный отросток 9–10 грудного позвонка под контролем УЗ-навигации (рис. 1).

Во 2-й группе, «ESP-блокада», препарат вводили также через иглу для эпидуральной анестезии 18G под УЗ-навигацией; иглу продвигали до упора в поперечные отростки одного из грудных позвонков (Th5–Th12) (рис. 2).

В 3-й группе «TPV-блокада» препарат вводили с помощью иглы калибра 18G на уровне Th₁₂–L₃ паравerteбрального пространства. Инъекцию препарата осуществляли под УЗ-навигацией, в межпоперечное пространство на 1,5–2 см латеральнее линии, соединяющей остистые отростки, примерно на 0,5 см глубже поперечного отростка, что соответствовало области выхода нервного корешка (рис. 3).

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (протокол № 08-25 от 10.04.25)

Статистическая обработка данных. Для проведения сравнительного анализа частоты окрашивания нервных структур между группами с разным объемом анестетика, был использован двухсторонний точный критерий Фишера, также выполнен расчет отношения рисков. Расчет проводили на основе построения таблиц сопряженности в программе IBM SPSS Statistics 27.

Результаты

Результаты распространения местного анестетика при моделировании субтрансверзального способа паравerteбральной блокады представлены в таблице. Анестетик распространялся в субтрансверзальной области от точки введения на 3–4 сегмента в каудальном и краниальном направлении (рис. 4.) и далее по спланхтическим нервам (рис. 5.) вплоть до ретроперитонеального пространства (рис. 6). Зафиксировано окрашивание корешков спинномозговых нервов в 6 случаях, симпатических стволов спланхтической иннервации – в 5 случаях. В 3 случаях было отмечено окрашивание метиленовым синим интраабдоминальной области. При этом не было эпизодов травматизации межреберных сосудов.



Рис. 5. Извлеченный органокомплекс с диффузией прокрашенным анестетиком при выполнении субтрансверсальной блокады
Fig. 5. Extracted organocomplex with diffusion of stained anesthetic during subtransversal block

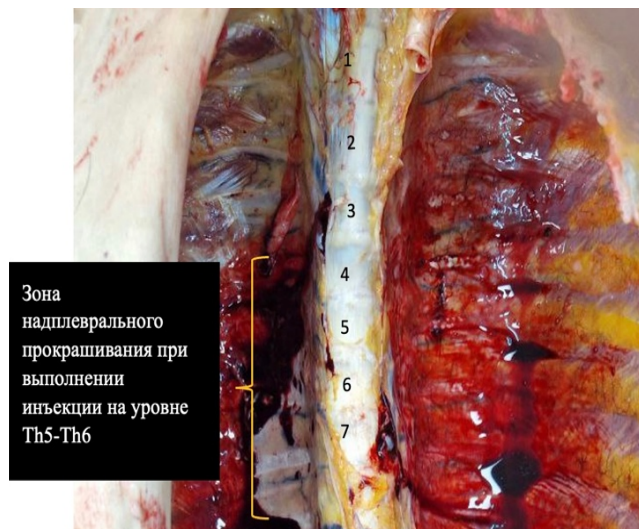


Рис. 7. Оценка площади распространения местного анестетика на близлежащие структуры при моделировании ESP-блока
Fig. 7. Assessment of the spread of local anesthetic to nearby structures during ESP block simulation

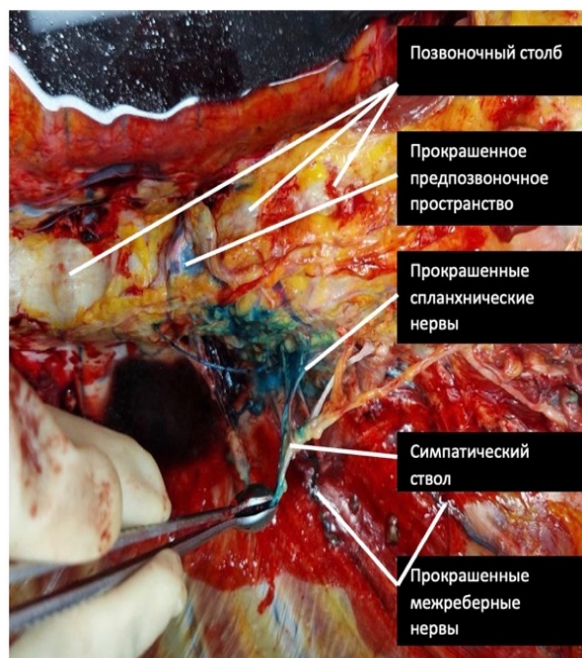


Рис. 6. Прокрашивание нервных образований при выполнении субтрансверсальной блокады при препарировании субтрансверсального пространства со стороны торакоабдоминального доступа
Fig. 6. Coloring of the nerve structures during subtransversal block during preparation of the subtransversal space from the side of the thoracoabdominal access



Рис. 8. Оценка площади распространения местного анестетика на близлежащие структуры при моделировании паравертебральной блокады
Fig. 8. Assessment of the spread of local anesthetic to nearby structures during paravertebral block simulation

Результаты распространения местного анестетика при моделировании ESP-блокады представлены в таблице. Введенный препарат распространялся преимущественно в надпоперечном пространстве с распространением на 2–3 сегмента в краниальном и каудальном направлении без миграции к внутренним органам и тканям (рис. 7), вовлекая 7 корешков спинномозговых нервов. Диффузия препарата по спланхическим нервам отмечена лишь в 1 случае. Также не было отмечено

эпизодов травматизации межреберных сосудов в области введения.

Результаты распространения местного анестетика при моделировании TPV-блокады описаны в таблице. Не было отмечено диффузии препарата за пределы сегмента точки введения (рис. 8), корешки спинномозговых нервов вовлекались в 2 (20%) случаях. При этом диффузия препарата по спланхическим нервам идентифицировалась в 3 случаях. Случаев повреждения сосудов в точке введения препарата не было.

При оценке количества вовлеченных спланхнических нервов между субтрансверзальным способом и двумя другими группами наблюдаются статистически значимые различия ($p = 0,03$), для более точной количественной оценки риска требуются дополнительные исследования, $RR = 1,42$ (95% CI: 0,95–2,14).

При сопоставлении данных по вовлечению симпатических стволов между группами паравертебральной блокады и субтрансверзального способа паравертебральной блокады статистически значимых различий не наблюдалось ($p = 0,37$), при сравнении ESP-блокады с субтрансверзальным способом результат также не достиг статистической значимости ($p > 0,16$), однако это напрямую связано с малым объемом выборки. При оценке частоты повреждения межреберных сосудов статистически значимых различий нет ($p > 0,05$).

Наибольшее количество вовлеченных корешков спинномозговых нервов отмечено в группе ESP-блока ($n = 7$), наименьшее – в группе TPV-блока ($n = 2$). Распространенность к симпатическому стволу и спланхническим нервам превалирует в группе субтрансверзального способа паравертебральной блокады ($n = 5$). Диффузия препарата в плевральную полость и к внутренним органам отмечена только в группе субтрансверзального способа паравертебральной блокады ($n = 3$). Ни в одном случае не были повреждены межреберные сосуды и нервы.

Обсуждение

В результате эксперимента установлено, что наибольшая диффузия анестетика по нервным структурам характерна для субтрансверзального способа паравертебральной блокады по сравнению с ESP и TPV блокадами. В литературе опубликовано несколько работ, описывающих миграцию местного анестетика при выполнении ESP-блока [5, 15]. Их результаты соотносятся с данными нашего исследования. Мы установили, что при выполнении ESP-блока препарат распространяется в надпоперечном пространстве, вовлекая спинномозговые корешки на 2–3 сегмента краниально и на 2–3 каудально от места инъекции, что обеспечивает эффективное купирование соматического компонента болевой чувствительности [5]. Некоторые исследователи отметили эпизодическое проникновение анестетика из ESP-блока в эпидуральное пространство [15], что может снижать висцеральную боль и вызывать десимпатизацию, однако данный эффект носит нестабильный и непредсказуемый характер. В связи с этим висцеральный компонент остается неохваченным при наличии выраженной гипотонии за счет симпатической блокады. Исследования по оценке распространения препарата при проведении TPV-блокады весьма скудны. Нами установлено, что при выполнении данной блокады распространение местного анестетика ограничено поперечными

отростками позвонков, соответственно, вовлекается лишь корешок спинномозгового нерва непосредственно в зоне инъекции. Возможна ограниченная диффузия препарата по симпатическим стволам к внутренним органам. Исследование 2000 г. описывает диффузию анестетика при TPV-блокаде в эпидуральное пространство с развитием контралатеральной анестезии [9], однако данный эффект также носит непостоянный и непредсказуемый характер. Зона соматической анестезии весьма ограничена, для ее увеличения требуются дополнительные инъекции анестетика, что повышает риск превышения допустимой максимальной дозировки препарата. Наше исследование показало, что субтрансверзальный способ паравертебральной блокады обеспечивает распространение анестетика в субтрансверзальном пространстве на 2–4 сегмента в каудальном и краниальном направлении с вовлечением корешков спинномозговых нервов и дистально расположенных симпатических ганглиев. При данном блоке отмечена наибольшая диффузия препарата в висцеральное и парависцеральное пространство. Таким образом, можно утверждать, что субтрансверзальный способ паравертебральной блокады обеспечивает обширную денервацию спинномозговых корешков, купируя соматический компонент болевой чувствительности, подобно ESP-блоку, а также убирает висцеральный компонент за счет диффузии к симпатическим ганглиям, симпатическому стволу и спланхническим нервам по направлению к внутренним органам. Отрицательным моментом субтрансверзального способа паравертебральной блокады является его техническая сложность. В нашем исследовании не было зафиксировано случаев повреждения плевры или межреберных сосудов, что свидетельствует о безопасности процедуры при наличии соответствующих навыков специалиста.

Заключение

Эксперимент на трупном материале дает основание предположить, что субтрансверзальный способ паравертебральной блокады может обеспечить более выраженное воздействие как на периферическую симпатическую (ганглии и постганглионарные волокна), так и на вегетативную нервную систему, поскольку проникает в висцеральное пространство и распространяется на спланхнические нервы и симпатический ствол на уровне нескольких сегментов (5–6) спинного мозга. Паравертебральная блокада ограничена в своем распространении только 1–2 паравертебральными пространствами, с малой вероятностью достижения симпатического ствола и спланхнических нервов. ESP-блокада носит распространенный характер в надпоперечном фасциальном пространстве и фокус ее действия направлен на распространенную межреберную анальгезию, блокаду медиальных ветвей, релак-

сацию мышц и выраженного сенсорного блока за счет возможного проникновения через корешки спинного мозга в эпидуральное пространство. Требуется дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности субтрансверзального блока.

Ограничения исследования. Исследование имело ряд ограничений, которые необходимо учи-

тывать при интерпретации данных. В частности, не оценивались клинические эффекты, а учитывалось только анатомическое распространение анестетика. Малый объем выборки, связанный с ограниченными возможностями в наборе трупного материала, привел к тому, что удалось определить всего лишь тенденцию предсказуемости клинических эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Выжигина М. А. и Яворовский А. Г. являются членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest. Vyzhigina M. A. and Yavorovskiy A. G. have been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2017, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад каждого из авторов. Концепция и дизайн исследования – Алексеев А. А., Яворовский А. Г. Сбор и обработка материала – Алексеев А. А., Доспехов Д. В., Максимова А. А. Написание текста – Алексеев А. А., Романова О. Е., Максимова А. А., Доспехов Д. В. Редактирование – Выжигина М. А.

Contribution of each of the authors. Concept and design of the study – Alekseev A. A., Yavorovsky A. G. Collection and processing of material – Alekseev A. A., Dospekhov D. V., Maksimova A. A. Text writing – Alekseev A. A., Romanova O. E., Maksimova A. A., Dospekhov D. V. Editing – Vyzhigina M. A.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. А., Яворовский А. Г., Овечкин А. М. и др. Топографо-анатомическое обоснование безопасности проведения регионарной анестезии при операциях на щитовидной и паращитовидных железах в эксперименте на трупном нефиксированном материале // Анестезиология и реаниматология. – 2025. – Т. 3. – С. 19–25. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202503119>.
2. Беспалов Е. К., Зайцев А. Ю., Новиков Д. И. и др. Использование задней блокады поперечного пространства живота для послеоперационной анальгезии при обширных операциях на печени в педиатрии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 49–54. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-49-54>.
3. Бучатская К. И., Корольков О. Ю., Грицан А. И. Безопиоидная анестезия в периоперационном периоде при лапароскопических методах лечения // Анестезиология и Реаниматология. – 2023. – Т. 6. – С. 91–98. <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306191>.
4. Шаталов В. И., Белоліпецкий С. С., Строгонов А. И. и др. Оценка эффективности Erector Spinae Plane (ESP) блока при эндовидеохирургических герниопластиках паховых грыж // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 24–35. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-24-35>.
5. Chin K. J., Adhikary S., Sarwani N. et al. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair // *Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 452–460. <https://doi.org/10.1111/anae.13814>.
6. da Silva C. A. B., Rasador A. C. D., Medeiros H. J. S. et al. Opioid-free anesthesia for minimally invasive abdominal surgery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Anesthésie sans opioïdes pour la chirurgie abdominale minimalement invasive: une revue systématique, une méta-analyse et une analyse séquentielle des études* // *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2024. – Vol. 71, № 11. – P. 1466–1485. <https://doi.org/10.1007/s12630-024-02831-0>.
7. Dost B., Bugada D., Karapinar Y. E. et al. Paravertebral block is not superior to the interpleural and pectoratus plane block for patients undergoing breast surgery: An updated meta-analysis of randomised controlled trials with meta-regression and trial sequential analysis // *Eur J Anaesthesiol*. – 2025. – Vol. 42, № 7. – P. 637–648. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002148>.
8. Elsharkawy H., Bajracharya G. R., El-Boghdady K. et al. Comparing two posterior quadratus lumborum block approaches with low thoracic erector spinae plane block: an anatomic study // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2019. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100147>.

REFERENCES

1. Alekseev A. A., Yavorovskii A. G., Ovechkin A. M. et al. Topographic and anatomic justification of regional anesthesia in thyroid and parathyroid gland surgery: an experiment on unfixed cadaveric material. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2025, vol. 3, pp. 19–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202503119>.
2. Bepalov E. K., Zaitsev A. Yu., Novikov D. I. et al. Using the posterior TAP block for postoperative analgesia for major liver surgery in pediatrics. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 49–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-49-54>.
3. Buchatskaya K. I., Korolkov O. Yu., Gritsan A. I. Perioperative opioid-free anesthesia in laparoscopic treatment. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2023, vol. 6, pp. 91–98. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306191>.
4. Shatalov V. I., Belolipetskii S. S., Strogonov A. I. et al. Evaluation of the effectiveness of the erector spinae plane (ESP) block in endovideosurgical hernioplasty inguinal hernias. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 24–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-24-35>.
5. Chin K. J., Adhikary S., Sarwani N. et al. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*, 2017, vol. 72, no. 4, pp. 452–460. <https://doi.org/10.1111/anae.13814>.
6. da Silva C. A. B., Rasador A. C. D., Medeiros H. J. S. et al. Opioid-free anesthesia for minimally invasive abdominal surgery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Anesthésie sans opioïdes pour la chirurgie abdominale minimalement invasive: une revue systématique, une méta-analyse et une analyse séquentielle des études*. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 2024, vol. 71, no. 11, pp. 1466–1485. <https://doi.org/10.1007/s12630-024-02831-0>.
7. Dost B., Bugada D., Karapinar Y. E. et al. Paravertebral block is not superior to the interpleural and pectoratus plane block for patients undergoing breast surgery: An updated meta-analysis of randomised controlled trials with meta-regression and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2025, vol. 42, no. 7, pp. 637–648. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002148>.
8. Elsharkawy H., Bajracharya G. R., El-Boghdady K. et al. Comparing two posterior quadratus lumborum block approaches with low thoracic erector spinae plane block: an anatomic study. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100147>.

9. Karmakar M. K., Kwok W. H., Kew J. Thoracic paravertebral block: radiological evidence of contralateral spread anterior to the vertebral bodies // *Br J Anaesth.* – 2000. – Vol. 84, № 2. – P. 263–5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013417>.
10. Lee B., Kim E. J., Park J. H. et al. Effect of Surgeon-Performed Thoracic Paravertebral Block on Postoperative Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial // *Journal of personalized medicine.* – 2024. – Vol. 14, № 6. – P. 659. <https://doi.org/10.3390/jpm14060659>
11. Makino Y., Miyake K., Roche D. et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for neuraxial anaesthesia in adults. // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2025. – Vol. 5, № 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014964.pub2>.
12. Masiero B. B., Cavalcante D., Akbarpoor F. et al. Erector spinae plane block versus caudal epidural block in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Braz J Anesthesiol.* – 2025. – Vol. 75, № 4. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2025.844640>.
13. Qin Y., Zhou X., Wu M. et al. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis // *World J. Surg.* – 2025. – Vol. 49. – P. 204–218. <https://doi.org/10.1002/wjs.12428>.
14. Raval A. D., Deshpande S., Koufopoulou M. et al. The impact of intra-abdominal pressure on perioperative outcomes in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Surgical endoscopy.* – 2020. – Vol. 34, № 7. – P. 2878–2890. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07527-2>.
15. Schwartzmann A., Peng P., Maciel M. A. et al. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. // *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie.* – 2018. – Vol. 65, № 10. – P. 1165–1166. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1187-y>.
16. Shu L. P., Ji J. M., Mao Z. X. et al. Epidemiologic investigation on neurological complications following neuraxial anesthesia in 2.7 million cases in Southwest China // *Scientific reports.* – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 13497. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98142-5>.
9. Karmakar M. K., Kwok W. H., Kew J. Thoracic paravertebral block: radiological evidence of contralateral spread anterior to the vertebral bodies. *Br J Anaesth*, 2000, vol. 84, no. 2, pp. 263–5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013417>.
10. Lee B., Kim E. J., Park J. H. et al. Effect of Surgeon-Performed Thoracic Paravertebral Block on Postoperative Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of personalized medicine*, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 659. <https://doi.org/10.3390/jpm14060659>
11. Makino Y., Miyake K., Roche D. et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for neuraxial anaesthesia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2025, vol. 5, no. 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014964.pub2>.
12. Masiero B. B., Cavalcante D., Akbarpoor F. et al. Erector spinae plane block versus caudal epidural block in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Anesthesiol*, 2025, vol. 75, no. 4. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2025.844640>.
13. Qin Y., Zhou X., Wu M. et al. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J. Surg*, 2025, vol. 49, pp. 204–218. <https://doi.org/10.1002/wjs.12428>.
14. Raval A. D., Deshpande S., Koufopoulou M. et al. The impact of intra-abdominal pressure on perioperative outcomes in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical endoscopy*, 2020, vol. 34, no. 7, pp. 2878–2890. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07527-2>.
15. Schwartzmann A., Peng P., Maciel M. A. et al. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 2018, vol. 65, no. 10, pp. 1165–1166. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1187-y>.
16. Shu L. P., Ji J. M., Mao Z. X. et al. Epidemiologic investigation on neurological complications following neuraxial anesthesia in 2.7 million cases in Southwest China. *Scientific reports*, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 13497. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98142-5>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет),
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Алексеев Антон Александрович

врач-анестезиолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: aalekseev.aa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-8598-7928

Яворовский Андрей Георгиевич

д-р мед. наук, профессор, врач – анестезиолог-реаниматолог, директор НМИЦ по профилю «Анестезиология и реаниматология», зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Доспехов Даниил Валентинович

ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Российский университет медицины.
E-mail: dospekhovdv@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-5785-2100

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991

Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation,
4, Dolgorukovskaya str., Moscow, Russia, 127006

Alekseev Anton A.

Anesthesiologist, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: aalekseev.aa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-8598-7928

Yavorovskiy Andrey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Intensivist, Director of the National Medical Research Center for the field of “Anesthesiology and Intensive Care”, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: yavorovskiy_a_g@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-5103-0304

Dospekhov Daniil V.

Assistant at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Russian University of Medicine.
E-mail: dospekhovdv@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-5785-2100

Максимова Анастасия Андреевна

студентка 6 курса, Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова.

E-mail: am9165577382@yandex.ru,

ORCID: 0009-0009-5260-6833

Maksimova Anastasia A.

6th year Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University).

E-mail: am9165577382@yandex.ru,

ORCID: 0009-0009-5260-6833

Романова Ольга Евгеньевна

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии,

Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова.

E-mail: rom.olga21@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2898-1528,

SPIN: 5963-7932

Romanova Olga E.

Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care, I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University.

E-mail: rom.olga21@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2898-1528,

SPIN: 5963-7932

Выжигина Маргарита Александровна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реани-
матологии, Первый Московский государственный медицин-
ский университет имени И. М. Сеченова.

E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191

Vyzhigina Margarita A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University.

E-mail: scorpi1999@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6024-0191



Сравнение комбинации ибупрофена и парацетамола с кеторолаком и парацетамолом у пациенток, перенесших гинекологические операции: анализ уровня боли, показателей свертываемости крови и уровня интерлейкина-6

M. K. MAARIF^{1,*}, A. T. MUSBA^{1, 2}, M. D. DATU^{1, 3}, S. GAUS^{1, 2}, N. S. WIRAWAN^{1, 3}, A. ADIL^{1, 2}

¹ Нафедра анестезиологии, интенсивной терапии и обезболивания, медицинский факультет, Университет Хасануддина, Макассар, Индонезия

² Отделение анестезиологии, интенсивной терапии и обезболивания, медицинский факультет, больница общего профиля имени доктора Вахицина Судирохусодо, Макассар, Индонезия

³ Отделение анестезиологии, интенсивной терапии и обезболивания, медицинский факультет, Университетская больница Хасануддина, Макассар, Индонезия

Поступила в редакцию 23.07.2025 г.; дата рецензирования 05.10.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Послеоперационное обезбоживание в гинекологической хирургии остается серьезной проблемой, поскольку многие пациентки испытывают боль от умеренной до сильной, несмотря на стандартные методы обезбоживания. Использование определенных анальгетиков повышает риск осложнений, таких как кровотечение и длительное восстановление, что подчеркивает необходимость поиска оптимального метода обезбоживания.

Цель – сравнить эффективность двух комбинированных схем обезбоживания: ибупрофен-парацетамол и кеторолак-парацетамол путем сопоставления уровня болевого синдрома, показателей свертываемости крови и уровня IL-6.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное исследование с участием 40 пациенток, перенесших гинекологическую операцию. 1-я группа получала внутривенно ибупрофен (400 мг) + парацетамол (1000 мг); во 2-й группе внутривенно вводили кеторолак (30 мг) + парацетамол (1000 мг). Уровень боли, время свертывания крови, время кровотечения и уровень IL-6 оценивали через 6, 24 и 48 часов после операции.

Результаты. Показатели боли и время свертывания крови статистически значимо не отличались между группами. Во 2-й группе наблюдалось значительное повышение уровня времени кровотечения через 24 и 48 часов ($p < 0,05$), в то время как в 1-й группе уровень IL-6 был значительно ниже через 24 часа ($p < 0,05$).

Вывод. Обе схемы лечения были одинаково эффективны в борьбе с болью. Однако комбинация «кеторолак-парацетамол» значительно продлевала время кровотечения, тогда как «ибупрофен-парацетамол» была более эффективна в уменьшении воспаления за счет снижения уровня IL-6. Эти различия следует учитывать, особенно у пациентов с риском кровотечения.

Ключевые слова: обезбоживание, мультимодальный анальгетик, профиль коагуляции, интерлейкин-6, ибупрофен, кеторолак, парацетамол, гинекологическая хирургия

Для цитирования: Maarif M. K., Musba A. T., Datu M. D., Gaus S., Wirawan N. S., Adil A. Сравнение комбинации ибупрофена и парацетамола с кеторолаком и парацетамолом у пациенток, перенесших гинекологические операции: анализ уровня боли, показателей свертываемости крови и уровня интерлейкина-6 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 32–38. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-32-38>.

Comparison of Ibuprofen and Paracetamol combination with Ketorolac and Paracetamol combination in patients undergoing gynecologic surgery: a review of pain level, coagulation profile, and interleukin-6 levels

M. K. MAARIF^{1,*}, A. T. MUSBA^{1, 2}, M. D. DATU^{1, 3}, S. GAUS^{1, 2}, N. S. WIRAWAN^{1, 3}, A. ADIL^{1, 2}

¹ Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

² Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia

³ Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia.

Received 23.07.2025; review date 05.10.2025

ABSTRACT

Introduction. Postoperative pain management in gynecological surgery remains a significant challenge, with many patients experiencing moderate-to-severe pain despite standard analgesic interventions. The risk of complications, such as bleeding and prolonged recovery, is heightened by the use of certain analgesics, emphasizing the need for optimal pain management strategies.

The objective was to compare the efficacy of two multimodal analgesic regimens: Ibuprofen– Paracetamol and Ketorolac- Paracetamol on pain, coagulation and IL-6 levels.

Materials and methods. A double-blind randomized trial was conducted with 40 patients who underwent gynecological surgery. Group 1 received IV Ibuprofen (400 mg) + Paracetamol (1000 mg); Group 2 received IV Ketorolac (30 mg) + Paracetamol (1000 mg). Pain (NRS), clotting time (CT), bleeding time (BT), and IL-6 were assessed at 6, 24, and 48 hours postoperatively.

Results. Pain scores and CT did not differ significantly between the groups. The Ketorolac group showed a significant increase in BT at 24 and 48 hours ($p < 0.05$), while the Ibuprofen group had significantly lower IL-6 levels at 24 hours ($p < 0.05$).

Conclusion. Both regimens were equally effective in pain control. However, Ketorolac-Paracetamol significantly prolonged the bleeding time, whereas Ibuprofen-Paracetamol was more effective in reducing inflammation by lowering IL-6 levels. These differences should be considered, especially in patients at risk of bleeding.

Keywords: pain management, multimodal analgesic, coagulation profile, Interleukin-6, Ibuprofen, Ketorolac, Paracetamol, gynecological surgery

For citation: Maarif M. K., Musba A. T., Datu M. D., Gaus S., Wirawan N. S., Adil A. Comparison of Ibuprofen and Paracetamol combination with Ketorolac and Paracetamol combination in patients undergoing gynecologic surgery: a review of pain level, coagulation profile, and interleukin-6 levels. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-32-38>.

* Для корреспонденции:

Muhammad Khaerul Maarif
E-mail: khaerulmaarif19@yahoo.com

* Correspondence:

Muhammad Khaerul Maarif
E-mail: khaerulmaarif19@yahoo.com

Introduction

Gynecological surgery is a common procedure that frequently results in postoperative pain of varying intensity, ranging from moderate to severe [4]. Inadequate perioperative pain management can lead to several morbidities, including hemodynamic instability, prolonged recovery time, immunosuppression, and an increased risk of developing chronic pain [16]. Postoperative pain following gynecological procedures may arise from various surgical approaches, including laparotomy and laparoscopy [15]. Although laparoscopy is considered a minimally invasive technique, postoperative pain remains a significant concern that warrants appropriate management.

Postoperative pain involves a combination of nociceptive, inflammatory, and neuropathic components resulting from tissue injury and the inflammatory response to surgical trauma [7]. Therefore, a multimodal analgesic approach that combines multiple drugs with different mechanisms of action is strongly recommended to achieve optimal pain control while minimizing the adverse effects associated with high doses of a single agent [16].

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Paracetamol (Acetaminophen) are central components in multimodal postoperative analgesia. Ibuprofen is a non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitor that reduces the production of prostaglandins, which are involved in pain and inflammation. Ketorolac is a more potent NSAID with strong analgesic effects and is frequently administered intravenously for the management of severe postoperative pain [13]. Paracetamol, although its mechanism of action is not fully understood, is believed to act centrally to exert analgesic and antipyretic effects [14].

Despite their effectiveness, NSAIDs are associated with potential side effects, particularly affecting the coagulation and gastrointestinal systems. All NSAIDs can inhibit platelet aggregation to varying degrees, with Ketorolac being associated with a higher risk of bleeding due to its greater potency [8]. Postoperative coagulation disturbances may lead to serious hemorrhagic complications, especially in surgeries with significant bleeding potential, such as gynecological procedures.

Moreover, the postoperative inflammatory response – mediated by pro-inflammatory cytokines such as Interleukin-6 (IL-6) – is also of concern. IL-6 is released in response to tissue injury and correlates with pain intensity and the overall postoperative stress response [1, 12]. NSAIDs are known to modulate this inflammatory cascade. Comparing the effects of different analgesic combinations on IL-6 levels can provide insights into their capacity to attenuate systemic inflammation.

Given the importance of achieving effective pain control with a favorable safety profile, this study aimed to compare the efficacy and safety of two commonly used analgesic combinations – Ibuprofen-Paracetamol and Ketorolac-Paracetamol – in patients undergoing gynecological surgery. This comparison focused on postoperative pain intensity, changes in coagulation parameters (clotting time – CT, bleeding time – BT), and serum Interleukin-6 levels.

Materials and Methods

A double-blind, randomized clinical trial was conducted between December 2024 and March 2025 at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital and its affiliated network hospitals. The study design was approved by the Research Ethic Committee of Hasanudin University (No.: 1010/UN4.6.4.5.31/PP36/2024).

Eligible patients were patients aged 18–65 years undergoing gynecologic surgery and had an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I–II. Patients with a history of asthma, hypertension, cardiovascular disease, epilepsy, or use of antiepileptic drugs; chronic pain or psychiatric disorders; diabetes mellitus; kidney failure; liver disorders; alcohol use or previous opioid/neuropathic analgesic/anti-inflammatory drug use; currently undergoing chemotherapy; neurological, immunological, or hematological disorders; and allergies to study materials were excluded from this study. Furthermore, patients who experienced major bleeding or blood transfusion during surgery ($> 40\%$ of MABL), withdrawal from the study, and conversion to general anesthesia during surgery were excluded from this study. After obtaining informed consent, the samples were divided into two groups: Group 1 (Ibuprofen + Paracetamol) and Group 2 (Ketorolac + Paracetamol).

Table 1. Characteristics of research subjects, Mean \pm SD

Characteristics	Group P1 (n = 20)	Group P2 (n = 20)	p
Age (year)	40.3 \pm 7.39	41.5 \pm 10.29	0.674 ^a
Body weight (kg)	64.1 \pm 8.54	61.55 \pm 5.67	0.273 ^a
Height (m)	154.3 \pm 4.41	155.8 \pm 2.95	0.183 ^b
Body Mass Index (kg/m ²)	26.98 \pm 4.18	25.35 \pm 2.66	0.157 ^b
Operation duration (minutes)	133.5 \pm 32.97	111.0 \pm 33.86	0.102 ^b
Bleeding (mL)	305.0 \pm 122.36	302.5 \pm 106.96	0.925 ^b

Note: ^a – Independent sample t test; ^b – Mann–Whitney test; $p < 0.05$ is significant.

Table 2. Comparison of NRS at rest and NRS during movement between groups, Mean \pm SD

Time	Group P1 (n = 20)	Group P2 (n = 20)	p
<i>NRS at rest</i>			
6 hours post-surgery	2.6 \pm 0.5	2.95 \pm 0.76	0.183
12 hours post-surgery	1.6 \pm 0.5	2.1 \pm 0.97	0.134
24 hours post-surgery	1.25 \pm 0.44	1.6 \pm 0.59	0.091
48 hours post-surgery	0 \pm 0	0.1 \pm 0.31	0.602
<i>NRS upon movement</i>			
6 hours post-surgery	3.6 \pm 0.5	3.55 \pm 0.51	0.752
12 hours post-surgery	3.0 \pm 0.86	2.70 \pm 0.72	0.349
24 hours post-surgery	2.35 \pm 0.49	2.45 \pm 0.51	0.524
48 hours post-surgery	1.1 \pm 0.31	1.0 \pm 0	0.152

Note: Mann – Whitney test, $p < 0.05$ is significant.

After informed consent was obtained and the inclusion criteria were met, the patients were randomly assigned to the treatment groups using block randomization with a block size of four, generated by a computer-based random number generator. Group allocations were placed in sealed, opaque envelopes and opened by a nurse who was not involved in the data collection or patient evaluation.

Both the anesthesiologist responsible for postoperative pain management and the researcher collecting data were blinded to the group allocation (double-blind). Patients were also unaware of the medications they received (double-blind).

After surgery was completed and the patient had recovered from anesthesia in the Post-Anesthesia Care Unit (PACU), the assigned analgesic regimen was administered 1 hour postoperatively according to group allocation. Group 1 (Ibuprofen-Paracetamol) received Ibuprofen 400 mg diluted in 100 mL of 0.9% NaCl plus 10 mL of placebo every 8 hours and Paracetamol 1000 mg intravenously every 6 hours. Group 2 (Ketorolac-Paracetamol) received Ketorolac 30 mg diluted in 10 mL of 0.9% NaCl plus 100 mL of placebo every 8 hours and Paracetamol 1000 mg intravenously every 6 hours. Medications were administered for the first 24 hours postoperatively.

If pain was not adequately controlled with the assigned regimen (NRS > 4), rescue analgesia in the form of intravenous Fentanyl at a dose of 0.5–1 mcg/kg body weight was provided. The total dose of rescue analgesia administered was recorded.

The primary endpoints were pain levels, coagulation profile, and serum interleukin-6 (IL-6) levels.

Pain intensity was assessed using the numeric rating scale (NRS) at 6, 12, 24, and 48 hours postoperatively. Coagulation profile parameters, specifically clotting time (CT) and BT, were measured 2 hours before surgery (preoperative baseline) and at 24 and 48 hours postoperatively. IL-6 levels were measured 2 hours before surgery (preoperative baseline) and at 6 and 24 hours post-surgery using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Blood samples were collected, and IL-6 concentration was analyzed to evaluate the inflammatory response to the surgical procedure and analgesic intervention.

Data were analyzed using the SPSS version 25.0 statistical software. The normality of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test, with a significance level of $p > 0.05$ indicating a normal distribution. For normally distributed data ($p > 0.05$), an independent t-test was used, whereas for non-normally distributed data ($p \leq 0.05$), the Mann–Whitney U test and Wilcoxon test were applied to compare NRS scores, CT, BT, and IL-6 levels before and after the intervention within each group. A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

This study included a total of 40 participants who were randomly divided into two groups. The baseline characteristics of the two groups (age, body weight, height, BMI, duration of surgery, and blood loss) showed no significant differences ($p > 0.05$), indicating that the groups were homogeneous. Detailed characteristics are presented in Table 1.

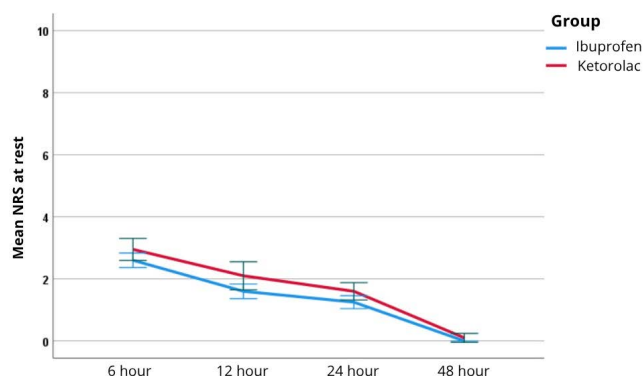


Fig. 1. Comparison of NRS at rest in both groups

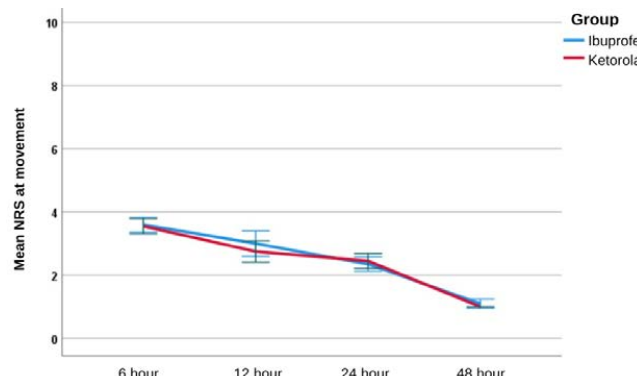


Fig. 2. Comparison of NRS during movement in both groups

Table 3. Comparison of CT and BT between study times, Mean \pm SD

Time	Group P1 (n = 20)	P	Group P2 (n = 20)	p
CT (minutes) ^a				
2 hours preoperative	7.67 ± 0.36	1.0	7.62 ± 0.36	0.772
24 hours post-surgery	7.67 ± 0.36		7.67 ± 0.38	
2 hours preoperative	7.67 ± 0.36	0.104	7.62 ± 0.36	0.209
48 hours post-surgery	7.72 ± 0.34		7.76 ± 0.36	
24 hours post-surgery	7.67 ± 0.36	0.104	7.67 ± 0.38	0.056
48 hours post-surgery	7.72 ± 0.34		7.76 ± 0.36	
BT (minutes) ^b				
2 hours preoperative	3.42 ± 0.2	0.317	3.36 ± 0.17	0.046
24 hours post-surgery	3.45 ± 0.24		3.46 ± 0.22	
2 hours preoperative	3.42 ± 0.2	0.074	3.36 ± 0.17	0.002
48 hours post-surgery	3.48 ± 0.22		3.60 ± 0.26	
24 hours post-surgery	3.45 ± 0.24	0.336	3.46 ± 0.22	0.044
48 hours post-surgery	3.48 ± 0.22		3.60 ± 0.26	

Note: ^a – Paired t-test; ^b – Wilcoxon test, $p < 0.05$ is significant.

1. Pain Levels. Pain levels were assessed using the Numeric Rating Scale (NRS) at rest and during movement at 6, 12, 24, and 48 hours postoperatively. No significant differences were observed in the mean NRS scores at rest or during movement between Group 1 and Group 2 at any of the measurement time points ($p > 0.05$). The comparative results are presented in Table 2 and illustrated in Figures 1 and 2.

2. Coagulation Profile. As shown in Table 3, there were no significant differences in CT values within either Group 1 or Group 2 across the measurement time points ($p > 0.05$). For BT, Group 1 also did not exhibit significant changes. However, in Group 2, significant differences in BT values were observed between 2 hours preoperatively and 24 hours postoperatively, between 2 hours preoperatively and 48 hours postoperatively, and between 24 and 48 hours postoperatively ($p < 0.05$).

As presented in Table 4, the comparison of changes (Δ) in CT between 2 hours preoperatively and 24 hours postoperatively did not differ significantly between the two groups ($p > 0.05$). At 48 hours postoperatively, the mean CT increased by 0.05 in Group 1 and by 0.13 in Group 2; however, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Regarding changes in BT, at 24 hours postoperatively, BT increased by 0.03 in

Group 1 and by 0.09 in Group 2, with no significant difference between groups ($p > 0.05$).

However, the comparison of BT changes between 2 hours preoperatively and 48 hours postoperatively showed a significant difference between Groups 1 and 2 ($p < 0.05$), with mean increases of 0.05 and 0.24, respectively. No significant difference was observed in BT changes between 24 and 48 hours postoperatively in either group ($p > 0.05$).

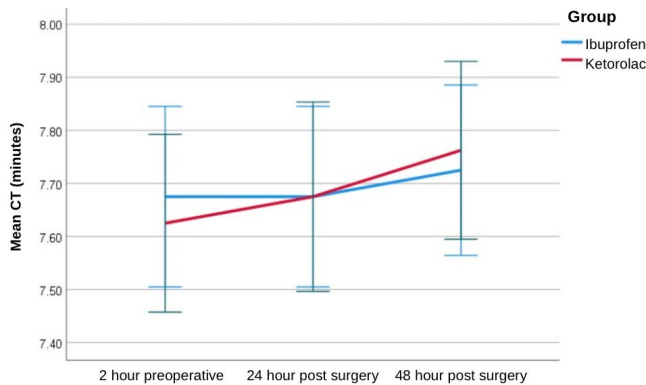
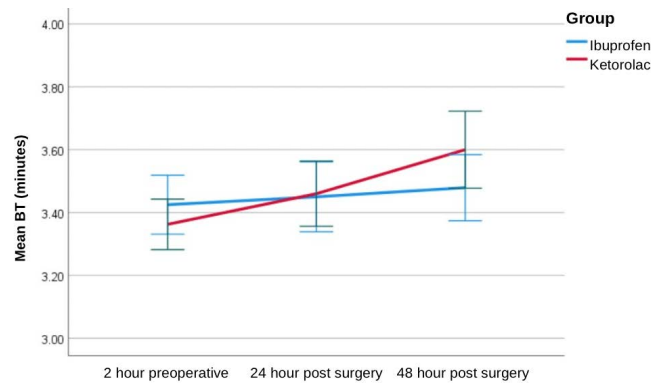
The trends in CT and BT for both groups are illustrated in Figures 3 and 4. CT remained relatively stable in the Ibuprofen group, whereas a slight increase was observed in the Ketorolac group. BT showed minimal changes in the Ibuprofen group but increased more notably in the Ketorolac group, particularly at 48 hours postoperatively.

3. Interleukin-6 Levels. The results presented in Table 5 indicate no significant difference in the mean IL-6 levels at 2 hours preoperatively between Group 1 and Group 2 ($p > 0.05$), indicating comparable baseline IL-6 levels in both groups. However, IL-6 levels differed significantly between the two groups at 6 hours and 24 hours postoperatively ($p < 0.05$). The comparison of IL-6 levels between the groups over the study time points is illustrated in Figure 5. IL-6 levels increased from 2 hours preoperatively to 6 hours postoperatively,

Table 4. Comparison of CT and BT changes between groups, Mean \pm SD

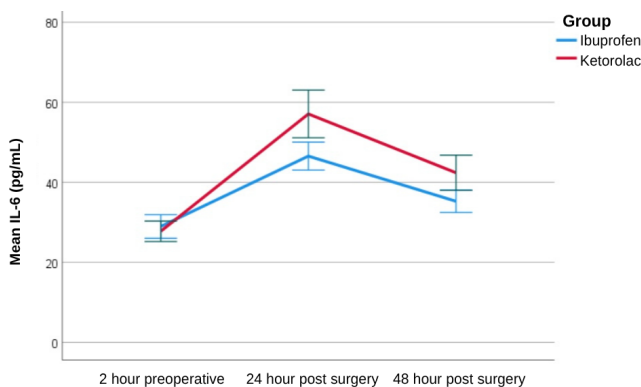
Time	Group P1 (n = 20)	Group P2 (n = 20)	p
<i>Delta CT (minutes)</i>			
2 hours pre-24 hours post	0.00 \pm 0.00	0.05 \pm 0.13	0.429
2 hours pre-48 hours post	0.05 \pm 0.13	0.13 \pm 0.22	0.265
24 hours post-48 hours post	0.05 \pm 0.13	0.09 \pm 0.17	0.583
<i>Delta BT (minutes)</i>			
2 hours pre-24 hours post	0.03 \pm 0.11	0.09 \pm 0.21	0.201
2 hours pre-48 hours post	0.05 \pm 0.15	0.24 \pm 0.24	0.021
24 hours post-48 hours post	0.03 \pm 0.16	0.14 \pm 0.29	0.157

Note: Mann – Whitney test, $p < 0.05$ is significant.

**Fig. 3. CT graph in both groups****Fig. 4. BT graph in both groups****Table 5. Comparison of IL-6 levels between groups, Mean \pm SD**

Time	IL-6 (pg/mL)		p
	Group P1 (n = 20)	Group P2 (n = 20)	
2 hours preoperative	28.96 \pm 6.3	27.76 \pm 5.47	0.522
6 hours post-surgery	46.55 \pm 7.46	57.09 \pm 12.72	0.003
24 hours post-surgery	35.26 \pm 5.97	42.39 \pm 9.4	0.007

Note: Mann – Whitney test, $p < 0.05$ is significant.

**Fig. 5. IL-6 levels in both group**

followed by a decline at 24 hours postoperatively in both groups.

Discussion

This study compared the analgesic efficacy, effects on coagulation profiles, and inflammatory responses of the Ibuprofen-Paracetamol combination versus the Ketorolac-Paracetamol combination in patients undergoing gynecological surgery. The findings

demonstrated that both analgesic combinations – Paracetamol-Ibuprofen and Paracetamol-Ketorolac – were effective in managing postoperative gynecological pain, with no significant differences observed in Numeric Rating Scale (NRS) scores. These results are consistent with prior research by Rahim et al. (2023), which similarly reported no significant differences in pain levels between the Paracetamol-Ibuprofen and Paracetamol-Ketorolac combinations following gynecological surgery [11]. This supports the principle of multimodal analgesia, wherein drug combinations may produce synergistic effects in reducing pain and opioid consumption.

The absence of a significant difference in NRS pain scores between the two groups indicates that both Ibuprofen-Paracetamol and Ketorolac-Paracetamol combinations provide comparable analgesia in this patient population. This finding supports the concept of multimodal analgesia, where combining drugs with different mechanisms can provide effective pain relief – even though intravenous Ketorolac is typically viewed as more potent than oral Ibuprofen. The efficacy of Paracetamol as a foundational component in both regimens likely contributed to these outcomes, given

its well-established analgesic properties in postoperative pain management [16].

An important aspect of this study was the evaluation of coagulation profiles. Although both combinations provided equivalent analgesia, significant differences were observed in the coagulation profiles and IL-6 levels. The Ketorolac-Paracetamol group exhibited a significant prolongation of BT at 24 and 48 hours postoperatively. Ketorolac is known to cause prolonged bleeding time and reduced platelet aggregation [3, 5]. In contrast, Paracetamol exerts minimal effects on platelet aggregation and does not significantly prolong the bleeding time [2]. Although classified as an NSAID, Ibuprofen has been reported to have effects on platelet aggregation and coagulation that return to normal within 24 hours after the last dose [6, 9]. The increased bleeding time observed in the Ketorolac-Paracetamol group indicates a potentially higher risk of bleeding compared to the Ibuprofen-Paracetamol group, particularly in surgical procedures requiring meticulous hemostatic control.

Furthermore, this study also examined the effects on serum IL-6 levels, an important inflammatory marker. The Ibuprofen-Paracetamol group demonstrated a more significant reduction in serum IL-6 levels at 6 and 24 hours postoperatively compared to the Ketorolac-Paracetamol group. IL-6 is a pro-inflammatory cytokine released in response to tissue injury and surgical stress [10], and it correlates with systemic inflammatory response and pain intensity [18]. The greater suppression of IL-6 by the Ibuprofen-Paracetamol combination may reflect the stronger anti-inflammatory effects of Ibuprofen compared to Ketorolac. This suggests that Ibuprofen may be more effective in modulating the systemic inflammatory response following surgery. Such a mechanism could contribute to improved patient recovery, although further investigations are warranted.

The strengths of this study include a double-blind randomized clinical trial design, which helps minimize bias. Objective measurements, such as coagulation parameters and IL-6 levels, further enhanced data robustness. However, several limitations of this study should be noted. The limitation of this study is the follow-up period, restricted to 48 hours postoperatively.

This short observation window limits the ability to assess the potential long-term adverse effects associated with the administration of Ibuprofen-Paracetamol and Ketorolac-Paracetamol combinations. Therefore, further studies with extended follow-up are necessary to comprehensively evaluate the safety profiles of these analgesic regimens.

The findings of this study support that the combination of Ibuprofen-Paracetamol offers analgesic efficacy equivalent to that of Ketorolac-Paracetamol in gynecological patients, with a more favorable coagulation profile. This suggests that Ibuprofen-Paracetamol may represent a safer analgesic option, particularly for patients at risk of bleeding or those undergoing procedures with a high potential for hemorrhage. In addition, it also has a better anti-inflammatory effect.

Future research should include longer follow-up durations to evaluate the long-term impact on morbidity related to bleeding and chronic pain. Broader investigations of inflammatory markers and more comprehensive assessments of platelet function would also provide deeper insights into the mechanisms of action of these drug combinations. In addition, studies assessing the cost-effectiveness and patient satisfaction of both regimens are highly valuable.

Conclusion

The combinations of Ibuprofen-Paracetamol and Ketorolac-Paracetamol demonstrated comparable efficacy in managing postoperative pain in gynecological patients. Ibuprofen-Paracetamol combination did not significantly affect coagulation profiles (CT and BT), whereas the Ketorolac-Paracetamol combination significantly influenced coagulation profiles, specifically BT, at 24- and 48-hours post-surgery. Ibuprofen-Paracetamol combination resulted in lower IL-6 levels at 6 and 24 hours postoperatively compared to the Ketorolac-Paracetamol combination, showing that more effective in suppressing the inflammatory response. The selection of an analgesic regimen should carefully balance pain control efficacy, coagulation safety profile, and the need to modulate the inflammatory response on an individual patient basis.

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

Contribution of the authors. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

REFERENCES

1. Aletaha D., Kerschbaumer A., Kastrati K. et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis*, 2023, vol. 82, no. 6, pp. 773–787. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222784>.
2. Botting R. M. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*, 2000, vol. 31, Suppl 5, S202–210. <https://doi.org/10.1086/317520>.
3. Douraiswami B., Dilip P. K., Harish B. N. et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 381–385. <https://doi.org/10.1177/230949901202000325>.
4. Erekson E. A., Yip S. O., Ciarleglio M. M. et al. Postoperative complications after gynecologic surgery. *Obstetrics and Gynecology*, 2011, vol. 118, no. 4, pp. 785–793. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822dac5d>.

5. Fithri D., Wijaya D., Arifin H. Perbedaan nilai agregasi trombosit akibat pengaruh penggunaan analgesia ketorolak dan ibuprofen intravena pascaoperasi di RSUP haji adam malik medan. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 141–146. <https://doi.org/10.1581/jap.v5n3.1166>.
6. Goldenberg N. A., Jacobson L., Manco-Johnson M. J. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med*, 2005, vol. 142, no. 7, pp. 506–509. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00009>.
7. Horn R., Hendrix J. M., Kramer J. Postoperative Pain Control. In: StatPearls. StatPearls Publishing.; 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335018/> (accessed: 10.11.25).
8. Mahmoodi A. N., Patel P., Kim P. Y. et al. Ketorolac. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025.
9. Martini W. Z., Deguzman R., Rodriguez C. M. et al. Effect of Ibuprofen dose on platelet aggregation and coagulation in blood samples from pigs. *Mil Med*, 2015, vol. 180, 3 Suppl, pp. 80–85. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00395>.
10. Park A., Anderson D., Battaglino R. A. et al. Ibuprofen use is associated with reduced C-reactive protein and interleukin-6 levels in chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2022, vol. 45, no. 1, pp. 117–125. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2020.1773029> (accessed: 10.11.25).
11. Rahim Muh. R., Musba A. M. T., Palinrungi A. S. et al. Perbandingan antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol dengan ketorolak dan parasetamol intravena terhadap derajat nyeri dan rasio neutrofil limfosit pasca-functional endoscopic sinus surgery. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 161–8. <https://doi.org/10.15851/jap.v12n3.3889>.
12. Rose-John S. Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer. *FEBS Lett*, 2022, vol. 596, no. 5, pp. 557–566. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14220>.
13. Singh P., Rastogi S., Bansal M. et al. A prospective study to assess the levels of interleukin-6 following administration of Diclofenac, Ketorolac and Tramadol after surgical removal of lower third molars. *J Maxillofac Oral Surg*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 219–225. <https://doi.org/10.1007/s12663-013-0609-1>.
14. Sun F., Zhang Y., Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis. *Mol Med Rep*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 981–7. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6068>.
15. Supermaniam S. Laparoscopic Surgery in Gynaecology. In: Laparoscopic Surgery in Gynaecology and Common Diseases in Women. 1st ed. Melaka, Malaysia: Adequate Wonder; 2016.
16. Wick E. C., Grant M. C., Wu C. L. Postoperativemultimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques a review. *JAMA Surg*, 2017, vol. 152, no. 7, pp. 691–697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>.
17. Wittes J. Sample size calculations for randomized controlled trials. *Epidemiol Rev*, 2002, vol. 24, no. 1, pp. 39–53. <https://doi.org/10.1093/epirev/24.1.39>.
18. Younus L. A. The potential impact of Ibuprofen on level of IL-6. *Maaen Journal for Medical Sciences*, 2024, vol. 3, no. 1. <https://doi.org/10.55810/2789-9136.1038>.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Muhammad Khaerul Maarif

Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia. Jalan Perintis Kemerdekaan Km.10, Tamalanrea Indah, Tamalanrea, Makassar, Indonesia.
E-mail: khaerulmaarif19@yahoo.com



Динамическая оценка прогностических возможностей шкал FOUR, ШКГ и CRS-R у пациентов в хроническом критическом состоянии в результате мозговой катастрофы

Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ¹, М. Я. ЯДГАРОВ¹, Д. В. ЖИДИЛЯЕВ², К. К. КАДАНЦЕВА¹, Е. М. КОРОЛЕНКО¹, А. А. ЯКОВЛЕВ¹, А. Н. КУЗОВЛЕВ¹, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1*}

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница имени М. П. Кончаловского, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 07.10.2025 г.; дата рецензирования 17.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Прогнозирование исходов у пациентов с хроническим критическим состоянием (CCI) остается серьезной клинической задачей. Традиционные шкалы тяжести, рассчитанные на использование при поступлении, со временем теряют свою предсказательную силу. В то же время шкалы оценки уровня сознания (Glasgow Coma Scale, FOUR score, Coma Recovery Scale-Revised) изначально разрабатывались для клинической характеристики состояния пациента, тогда как их прогностический потенциал в условиях длительного пребывания в ОРИТ изучен недостаточно.

Цель – изучить прогностическую ценность шкал оценки уровня сознания у пациентов в хроническом критическом состоянии в зависимости от дальности прогнозирования.

Материалы и методы. Проведен анализ данных реальной клинической практики на основании базы данных RICD v 2.0. В исследование были включены пациенты в хроническом критическом состоянии после повреждений головного мозга. Оценку сознания выполняли с использованием шкал FOUR, ШКГ и CRS-R в период 7 дней, 8–14 дней и более 14 дней до летального исхода или выписки из ОРИТ. Прогностическую значимость показателей рассчитывали относительно клинического исхода с применением ROC-анализа и сравнительной статистики.

Результаты. В исследование включено 1239 пациентов. Проанализировано 4773 последовательных оценок шкалы FOUR, 4875 – ШКГ и 2437 – CRS-R. Выявлено прогрессивное нарастание прогностической ценности ШКГ при приближении точки оценки к исходу: AUROC составил 0,571 в период более чем за 14 суток, 0,622 для 8–14 суток и 0,718 для периода до 7 суток. Для шкалы FOUR показатель AUROC в указанные временные периоды составил 0,607; 0,685 и 0,756 соответственно. Для CRS-R – 0,555; 0,556 и 0,699.

Закключение. Прогностическая точность шкал FOUR, ШКГ и CRS-R в отношении летальности у пациентов в хроническом критическом состоянии увеличивается при приближении к исходу заболевания, достигая наибольшего значения в период менее 7 суток.

Ключевые слова: хроническое критическое состояние, шкала комы Глазго, шкала FOUR, шкала CRS-R, отделение реанимации и интенсивной терапии, повреждение головного мозга

Для цитирования: Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Жидиляев Д. В., Каданцева К. К., Короленок Е. М., Яковлев А. А., Кузовлев А. Н., Лихванцев В. В. Динамическая оценка прогностических возможностей шкал FOUR, ШКГ и CRS-R у пациентов в хроническом критическом состоянии в результате мозговой катастрофы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 39–47. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-39-47>.

Dynamic assessment of the prognostic value of scoring systems FOUR, GCS and CRS-R in patients with chronic critical illness after acute brain injury

LEVAN B. BERIKASHVILI¹, MIKHAIL YA. YADGAROV¹, DMITRIJ V. ZHIDILYAEV², KRISTINA K. KADANTSEVA¹, ELIZAVETA M. KOROLENOK¹, ALEXEY A. YAKOVLEV¹, ARTEM N. KUZOVLEV¹, VALERY V. LIKHVANTSEV^{1*}

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Received 07.10.2025; review date 17.11.2025

ABSTRACT

Introduction. Prognostication in patients with chronic critical illness (CCI) remains a major clinical challenge. Traditional severity scores designed for admission assessment progressively lose their predictive accuracy with longer ICU stays. In contrast, consciousness assessment scales such as the Glasgow Coma Scale (GCS), Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score, and Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) were primarily developed for clinical characterization of patient status, while their prognostic potential in long-term ICU patients has not been sufficiently investigated.

The objective was to evaluate the prognostic value of consciousness level assessment scales in patients with chronic critical illness relative to the time period preceding the outcome (recovery or death).

Materials and methods. An analysis of real-world clinical data from the RICD v 2.0 database was conducted. The study included patients with chronic critical illness following acute brain injury. Level of consciousness was assessed using the FOUR, GCS, and CRS-R scales within three timeframes relative to the outcome: within 7 days, 8–14 days, and more than 14 days prior to death or discharge from the ICU. The prognostic value of the scores for the clinical outcome was assessed using ROC analysis and comparative statistics.

Results. The study included 1,239 patients. A total of 4,773 sequential FOUR score, 4,875 GCS, and 2,437 CRS-R assessments were analyzed. A progressive increase in the prognostic value of the GCS was observed as the assessment timepoint moved closer to the outcome: the AUROC was 0.571 for assessments performed more than 14 days before the outcome, 0.622 for the 8–14 day period, and 0.718 for the period within 7 days of the outcome. For the FOUR scale, the AUROC values for the corresponding time periods were 0.607, 0.685, and 0.756, respectively. For the CRS-R, the values were 0.555, 0.556, and 0.699.

Conclusion. The prognostic accuracy of the FOUR, GCS, and CRS-R scales for mortality in patients with chronic critical illness increases as the outcome approaches, peaking within 7 days prior to the event.

Keywords: chronic critical illness, Glasgow Coma Scale, FOUR score, Coma Recovery Scale–Revised, intensive care unit, brain injury

For citation: Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Zhidilyaev D. V., Kadantseva K. K., Korolenok E. M., Yakovlev A. A., Kuzovlev A. N., Likhvantsev V. V. Dynamic assessment of the prognostic value of scoring systems FOUR, GCS and CRS-R in patients with chronic critical illness after acute brain injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-39-47>.

* Для корреспонденции:

Валерий Владимирович Лихванцев
E-mail: lik0704@gmail.com

* Correspondence:

Valery V. Likhvantsev
E-mail: lik0704@gmail.com

Введение

Оценка уровня сознания остается краеугольным камнем диагностики и прогноза у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Традиционно в клинической практике наиболее распространенной является шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS), предложенная в 1974 г., которая прочно вошла в руководства и протоколы ведения пациентов с нарушением сознания. Однако GCS имеет ряд ограничений, особенно в условиях длительного нахождения в отделении реанимации и при применении седации или ИВЛ, что снижает ее точность и воспроизводимость [7, 16].

В дальнейшем были разработаны альтернативные инструменты, среди которых Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) и Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R). Шкала FOUR учитывает дыхательную функцию и стволовые рефлексы, что делает ее более информативной в интенсивной терапии [2, 6]. CRS-R изначально создавалась для оценки восстановления сознания при тяжелых поражениях мозга, включая пациентов в вегетативном или минимально сознательном состоянии, и позволяет более детально фиксировать динамику восстановления [11].

Важно подчеркнуть, что все эти шкалы были разработаны преимущественно для оценки уровня сознания, тогда как их прогностическая ценность для исходов изучена ограниченно. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что использование различных шкал дает неоднозначные результаты в прогнозировании летальных исходов: недавние работы отмечают сопоставимую точность FOUR и GCS в ранние сроки критических состояний, но преимущество FOUR при длительном наблюдении у пациентов с тяжелой церебральной дисфункцией [15, 19]. CRS-R рассматривается как более чувствительный инструмент для выявления признаков восстановления сознания, однако ее прогностическая ценность в условиях ОРИТ остается малоизученной [13].

Теоретически можно предположить, что наибольшая чувствительность и специфичность подобных шкал достигается вблизи исходного события – выписки или летального исхода. Напротив, чем раньше после поступления проводится оценка, тем меньше предсказательная сила шкал, что связано с изменчивостью клинического состояния и влиянием интенсивной терапии. Однако данная гипотеза до настоящего времени практически не изучена и требует дополнительного анализа [14].

Таким образом, вопрос о сравнительной информативности и прогностической ценности FOUR, GCS и CRS-R остается открытым, особенно при длительном пребывании в отделении интенсивной терапии. Проведение анализа в реальной клинической практике с использованием национальной базы данных пациентов ОРИТ позволяет внести существенный вклад в понимание возможностей этих инструментов и определить их оптимальное применение для стратификации риска и прогноза исходов.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность шкал оценки уровня сознания у пациентов в хроническом критическом состоянии в зависимости от дальности прогнозирования.

Материалы и методы

Источник данных. Исследование выполнено в формате анализа реальной клинической практики. В качестве источника информации использовали электронные медицинские карты пациентов, госпитализированных в Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии. Данные были получены из базы «Russian Intensive Care Dataset» (RICD), версия 2.0 [1] (<https://fnkrr-database.ru/>). Дизайн и описание исследования соответствовали международным рекомендациям по подготовке отчетов об обсервационных исследованиях – STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [9].

Критерии отбора. В анализ включали пациентов в хроническом критическом состоянии (10 и более суток пребывания в ОРИТ [12]) после повреждений головного мозга, поступивших в ОРИТ, у которых имелись как минимум две оценки по шкале FOUR: при поступлении и спустя ≥ 7 суток пребывания в ОРИТ. В рамках анализа исключались повторные госпитализации в ОРИТ.

Извлечение данных. Извлечение информации из базы RICD v2.0 осуществлялось с применением SQLite версии 3.46.1 и программы DB Browser for SQLite версии 3.13.1. В анализ были включены следующие показатели: инициальные характеристики (пол, возраст, индекс массы тела [ИМТ]); клинические шкалы, (SOFA, FOUR, шкала комы Глазго [ШКТ], Coma Recovery Scale-Revised [CRS-R], Disability Rating Scale [DRS]); лабораторные показатели при поступлении; сведения о сопутству-

ющей патологии; клинические исходы и осложнения, продолжительность госпитализации в ОРИТ и стационаре; потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и гемодинамической поддержке.

Статистический анализ данных. Непрерывные переменные описывались как медиана с межквартильным интервалом (IQR), категориальные – в виде абсолютных и относительных частот. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных показателей между группами применяли U-критерий Манна – Уитни, для категориальных – χ^2 -критерий или точный критерий Фишера. Сравнение значений AUROC проводили по методу DeLong и соавт. (1988) [8] с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Все статистические тесты являлись двусторонними, статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics версии 29.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Построение ROC-кривых и графическую визуализацию выполняли в Python версии 3.10 с применением библиотек matplotlib (версия 3.10), numpy (версия 2.2.5) и pandas (версия 2.2.3).

Результаты

Характеристика пациентов. Всего проанализировано 1298 госпитализаций, соответствующих 1271 уникальному пациенту. В исследование были включены 1239 пациентов (675 мужчин; медианный возраст 63 года [IQR 48–73]), отобранных из базы данных RICD v2.0 после применения критериев отбора. Были извлечены данные о 4773 последовательных оценках по шкале FOUR, 4875 оценках по ШКГ и 2437 по CRS-R.

Медианное время пребывания в ОРИТ составило 35 суток (IQR 23–59), а общая продолжительность госпитализации – 55 суток (IQR 32–75). Наиболее частыми причинами поступления были ишемический инсульт (44,3% среди выживших и 50,3% среди умерших), геморрагический инсульт (18,6% и 14,0% соответственно) и черепно-мозговая травма (18,2% и 15,8%).

В структуре сопутствующей патологии преобладали артериальная гипертензия (72,0% среди выживших и 75,4% среди умерших), ишемическая болезнь сердца (36,0% и 46,2%), и хроническая сердечная недостаточность (17,9% и 25,7%).

За период наблюдения было зарегистрировано 171 летальный исход (13,8%).

Диаграмма отбора пациентов в исследование представлена на рис. 1.

Факторы, связанные с летальным исходом. Умершие пациенты были статистически значимо старше – 71 (57; 80) против 61 (47; 72) лет ($p < 0,001$). Баллы по шкалам при поступлении также статистически значимо отличались: SOFA 4 (3; 6) у умерших

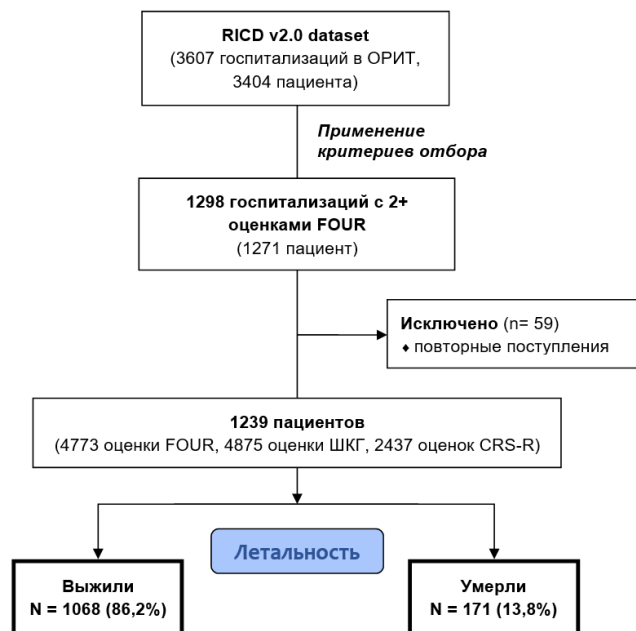


Рис. 1. Диаграмма отбора пациентов
Fig. 1. Diagram of patient selection

против 3 (2; 5) ($p = 0,003$) у выживших, FOUR 13 (10; 15) против 13 (11; 16) ($p = 0,011$), ШКГ 10 (8; 13) против 11 (9; 14) ($p = 0,009$), CRS-R 9 (4; 17) против 13 (6; 20) ($p = 0,003$), DRS 22 (18; 25) против 21 (18; 24) ($p = 0,015$).

В лабораторных показателях у умерших выявлены более низкие значения гемоглобина 103 (89; 117) против 108 (95; 123) г/л ($p = 0,011$), тромбоцитов 262 (200; 330) против 293 (223; 377) $\cdot 10^9$ /л ($p = 0,001$), гематокрита 32,0 (28,0; 36,7) против 33,6 (29,3; 38,2) ($p = 0,029$), альбумина 28,7 (24,7; 32,3) против 30,0 (26,4; 34,2) г/л ($p = 0,002$), общего белка 56,3 (52,2; 63,4) против 60,7 (55,9; 65,7) г/л ($p < 0,001$), эозинофилов 0,10 (0,01; 0,20) против 0,10 (0,07; 0,25) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,001$), АЛТ 25,0 (15,2; 38,7) против 31,3 (18,2; 53,5) Ед/л ($p = 0,001$) и холестерина 3,10 (2,62; 4,35) против 3,96 (3,11; 4,75) ммоль/л ($p = 0,033$). Более высокими были уровни С-реактивного белка 66,9 (32,0; 133,8) против 47,2 (24,1; 96,4) мг/л ($p < 0,001$), лейкоцитов 10,4 (7,4; 13,4) против 9,3 (7,2; 12,0) $\cdot 10^9$ /л ($p = 0,015$), нейтрофилов 8,0 (5,4; 11,2) против 6,9 (5,1; 9,5) $\cdot 10^9$ /л ($p = 0,004$), глюкозы 6,08 (5,12; 7,95) против 5,74 (5,11; 6,71) ммоль/л ($p = 0,015$), креатинина 79,3 (59,1; 114,6) против 73,3 (58,3; 93,5) мкмоль/л ($p = 0,014$), и прокальцитонина 0,65 (0,12; 1,80) против 0,23 (0,10; 0,70) нг/мл ($p = 0,040$).

Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались: хроническая болезнь почек (9,9% против 5,5%, $p = 0,028$), ишемическая болезнь сердца (46,2% против 36,0%, $p = 0,011$), фибрилляция предсердий (11,1% против 6,5%, $p = 0,036$) и сердечная недостаточность (25,7% против 17,9%, $p = 0,016$). У умерших пациентов чаще отмечалась потребность в ИВЛ (91,8% против 81,3%, $p < 0,001$) и использовании вазопрессоров/инотропов (76,0% против 24,4%, $p < 0,001$). Общая продолжительность госпитали-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов
Table 1. Comparative characteristics of patients

Параметр		Выжили, N = 1068	Умерли, N = 171	p
Пол	Муж.	583, 54,6%	92, 53,8%	0,848 ¹
	Жен.	485, 45,4%	79, 46,2%	
Возраст, лет		61 (47; 72)	71 (57; 80)	< 0,001 ²
ИМТ, кг/м ²		N = 973, 24,8 (21,5; 28,9)	N = 157, 25,67 (22,1; 28,4)	0,269 ²
<i>Оценки по шкалам в ОРИТ при поступлении</i>				
SOFA, балл		N = 1023, 3 (2; 5)	N = 156, 4 (3; 6)	0,003 ²
FOUR, балл		N = 1068, 13 (11; 16)	N = 171, 13 (10; 15)	0,011 ²
ШКГ, балл		N = 1054, 11 (9; 14)	N = 169, 10 (8; 13)	0,009 ²
CRS-R, балл		N = 603, 13 (6; 20)	N = 93, 9 (4; 17)	0,003 ²
DRS, балл		N = 1024, 21 (18; 24)	N = 163, 22 (18; 25)	0,015 ²
<i>Лабораторные параметры при поступлении</i>				
Hb, г/л		N = 723, 108 (95; 123)	N = 118, 103 (89; 117)	0,011 ²
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		N = 1049, 9,3 (7,2; 12,0)	N = 170, 10,4 (7,4; 13,4)	0,015 ²
Эритроциты, 10 ⁹ /л		N = 1054, 3,7 (3,3; 4,3)	N = 170, 3,6 (3,2; 4,2)	0,107 ²
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		N = 1054, 293 (223; 377)	N = 170, 262 (200; 330)	0,001 ²
Гематокрит		N = 1054, 33,6 (29,3; 38,2)	N = 170, 32,0 (28,0; 36,7)	0,029 ²
Лактат, ммоль/л		N = 631, 1,3 (0,9; 1,7)	N = 110, 1,3 (1,0; 1,8)	0,221 ²
Креатинин, мкмоль/л		N = 1049, 73,3 (58,3; 93,5)	N = 170, 79,3 (59,1; 114,6)	0,014 ²
СРБ, мг/л		N = 949, 47,21 (24,10; 96,42)	N = 157, 66,86 (32,02; 133,78)	< 0,001 ²
Альбумин, г/л		N = 963, 30,0 (26,4; 34,2)	N = 157, 28,7 (24,7; 32,3)	0,002 ²
Общий белок, г/л		N = 1052, 60,7 (55,9; 65,7)	N = 170, 56,3 (52,2; 63,4)	< 0,001 ²
Лимфоциты, 10 ⁹ /л		N = 1052, 1,3 (0,9; 1,7)	N = 170, 1,2 (0,7; 1,6)	0,024 ²
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л		N = 1052, 6,9 (5,1; 9,5)	N = 170, 8,0 (5,4; 11,2)	0,004 ²
Моноциты, 10 ⁹ /л		N = 1052, 0,7 (0,5; 0,9)	N = 170, 0,7 (0,5; 0,9)	0,958 ²
Базофилы, 10 ⁹ /л		N = 1049, 0,5 (0,3; 0,8)	N = 170, 0,4 (0,2; 0,6)	< 0,001 ²
Эозинофилы, 10 ⁹ /л		N = 997, 0,10 (0,07; 0,25)	N = 153, 0,10 (0,01; 0,20)	< 0,001 ²
Фибриноген, г/л		N = 1035, 5,2 (4,0; 6,7)	N = 169, 5,1 (3,7; 6,6)	0,416 ²
Глюкоза, ммоль/л		N = 753, 5,74 (5,11; 6,71)	N = 123, 6,08 (5,12; 7,95)	0,015 ²
АСТ, Ед/л		N = 1049, 31,7 (22,3; 47,9)	N = 170, 31,3 (20,8; 47,7)	0,735 ²
АЛТ, Ед/л		N = 1050, 31,3 (18,2; 53,5)	N = 169, 25,0 (15,2; 38,7)	0,001 ²
КФК, Ед/л		N = 304, 67,6 (32,8; 130,7)	N = 51, 52,3 (31,6; 133,9)	0,703 ²
Холестерин, ммоль/л		N = 151, 3,96 (3,11; 4,75)	N = 31, 3,10 (2,62; 4,35)	0,033 ²
Прокальцитонин, нг/мл		N = 86, 0,23 (0,10; 0,70)	N = 18, 0,65 (0,12; 1,80)	0,040 ²
D-димер, мг/л		N = 44, 2,85 (1,53; 5,8)	N = 6, 1,70 (1,11; 6,51)	0,631 ²
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Ишемический инсульт		473, 44,3%	86, 50,3%	0,159 ¹
Геморрагический инсульт		199, 18,6%	24, 14,0%	0,164 ¹
ЧМТ		194, 18,2%	27, 15,8%	0,456 ¹
Анемия		134, 12,5%	20, 11,7%	0,804 ¹
Сахарный диабет 2-го типа		102, 9,6%	25, 14,6%	0,056 ¹
Цереброваскулярные заболевания		44, 4,1%	5, 2,9%	0,671 ³
ХБП		59, 5,5%	17, 9,9%	0,028 ¹
ХОБЛ		22, 2,1%	3, 1,8%	> 0,9 ³
Инфаркт миокарда		8, 0,7%	0, 0,0%	0,608 ³
Ишемическая болезнь сердца		384, 36,0%	79, 46,2%	0,011 ¹
Фибрилляция предсердий		69, 6,5%	19, 11,1%	0,036 ³
Артериальная гипертензия		769, 72,0%	129, 75,4%	0,359 ¹
Коагулопатия		6, 0,6%	1, 0,6%	> 0,9 ³
Полинейропатия		54, 5,1%	7, 4,1%	0,706 ³
Сердечная недостаточность		191, 17,9%	44, 25,7%	0,016 ¹
Злокачественная опухоль		23, 2,2%	6, 3,5%	0,414 ³

Окончание табл. 1
End of Table 1

Параметр	Выжили, N = 1068	Умерли, N = 171	p
<i>Исходы и осложнения</i>			
Длительность госп. в ОРИТ, сутки	35 (23; 59)	38 (20; 66)	0,651 ²
Общая длительность госп., сутки	57 (35; 75)	42 (21; 68)	< 0,001 ²
Потребность в ИВЛ	868, 81,3%	268, 91,8%	< 0,001 ³
Использование вазопрессоров/инотропов	261, 24,4%	130, 76,0%	< 0,001 ¹

П р и м е ч а н и е: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; DRS – Disability Rating Scale (шкала оценки инвалидизации); ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатинфосфокиназа; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ШКГ – шкала комы Глазго; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки полиорганной недостаточности); СРБ – С-реактивный белок; CRS-R – Coma Recovery Scale – Revised (шкала восстановления после комы, пересмотренная версия); FOUR – Full Outline of UnResponsiveness; ¹ – хи-квадрат критерий; ² – U-критерий Манна – Уитни; ³ – точный тест Фишера. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 2. ROC-анализ шкал FOUR, ШКГ и CRS-R для прогнозирования летального исхода у пациентов реанимационного профиля
Table 2. ROC analysis of the FOUR, GCS, and CRS-R scales for predicting mortality in intensive care patients

Параметр	AUROC	95% ДИ	p	Cutoff	Чувст.	Спец.
0–7 суток до летального исхода						
FOUR**N (умершие) = 90	0,756	0,694–0,818	< 0,001	≤9	56,5	86,9
ШКГ**N (умершие) = 33	0,718	0,655–0,781	< 0,001	≤8	57,8	79,7
CRS-R** N (умершие) = 33	0,699	0,598–0,800	< 0,001	≤4	45,5	87,7
p*	FOUR против ШКГ: > 0,9; FOUR против CRS-R: > 0,9; ШКГ против CRS-R: > 0,9					
8–14 суток до летального исхода						
FOUR** N (умершие) = 77	0,685	0,619–0,752	< 0,001	≤9	46,8	86,9
ШКГ** N (умершие) = 75	0,622	0,551–0,693	0,001	≤9	50,7	71,1
CRS-R** N (умершие) = 33	0,556	0,442–0,670	0,337	–	–	–
p*	FOUR против ШКГ: 0,43; FOUR против CRS-R: 0,13; ШКГ против CRS-R: 0,88					
15+ суток до летального исхода						
FOUR**N (умершие) = 140	0,607	0,558–0,656	< 0,001	≤12	52,1	63,1
ШКГ** N (умершие) = 147	0,571	0,521–0,621	0,005	≤6	19,0	93,0
CRS-R** N (умершие) = 67	0,555	0,485–0,625	0,121	–	–	–
p*	FOUR против ШКГ: > 0,9; FOUR против CRS-R: 0,44; ШКГ против CRS-R: 0,85					

П р и м е ч а н и е: AUROC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал; ШКГ – шкала комы Глазго (GCS, Glasgow Coma Scale); FOUR – Full Outline of UnResponsiveness; CRS-R – Coma Recovery Scale-Revised. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. * – метод DeLong et al., 1988 – сравнение с учетом поправки Бонферрони; ** – убывание в ROC-анализе.

зации была меньше у умерших пациентов – 42 (21; 68) против 57 (35; 75) суток ($p < 0,001$), тогда как длительность пребывания в ОРИТ не различалась. Подробные данные представлены в табл. 1.

Оценка прогностической значимости. Для периода ≤ 7 суток AUROC составил 0,756 (95% ДИ 0,694–0,818; $p < 0,001$) для FOUR при cut-off ≤ 9 (чувствительность 56,5%, специфичность 86,9%), 0,718 (95% ДИ 0,655–0,781; $p < 0,001$) для ШКГ при cut-off ≤ 8 (57,8% и 79,7%) и 0,699 (95% ДИ 0,598–0,800; $p < 0,001$) для CRS-R при cut-off ≤ 4 (45,5% и 87,7%). Статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,9$).

В период 8–14 суток AUROC составил 0,685 (95% ДИ 0,619–0,752; $p < 0,001$) для FOUR при cut-off ≤ 9 (46,8% и 86,9%), 0,622 (95% ДИ 0,551–0,693; $p = 0,001$) для ШКГ при cut-off ≤ 9 (50,7% и 71,1%) и являлся неудовлетворительным для CRS-R: 0,556 (95% ДИ 0,442–0,670; $p = 0,337$). Различия между показателями также отсутствовали.

В интервале ≥ 15 суток AUROC снизился до 0,607 (95% ДИ 0,558–0,656; $p < 0,001$) для FOUR при cut-off ≤ 12 (52,1% и 63,1%), 0,571 (95% ДИ 0,521–0,621; $p = 0,005$) для ШКГ при cut-off ≤ 6 (19,0% и 93,05%) и являлся неудовлетворительным для CRS-R: 0,555 (95% ДИ 0,485–0,625; $p = 0,121$) (табл. 2).

Обсуждение

Ключевые результаты исследования. В настоящем исследовании на выборке из более чем 1200 пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, была проведена сравнительная оценка прогностической значимости шкал FOUR, GCS и CRS-R в разные периоды наблюдения. Показано, что наибольшая дискриминационная способность этих шкал наблюдалась в промежуток времени «менее 7 суток до исхода» (летальный исход/перевод из ОРИТ), однако даже в этот период

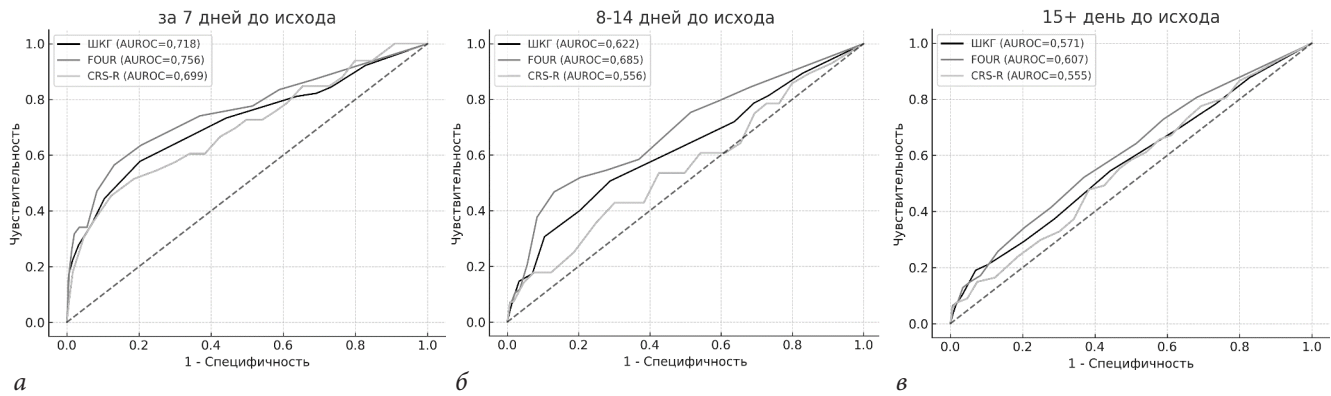


Рис. 2. ROC-анализ шкал FOUR, ШКТ и CRS-R в зависимости от времени до наступления летального исхода у пациентов реанимационного профиля: а – оценки за период до 7 суток; б – оценки за период 8–14 суток до наступления летального исхода; в – оценки за период 15 и более суток до наступления летального исхода
Fig. 2. ROC analysis of the FOUR, GCS, and CRS-R scales depending on the time to fatal outcome in intensive care patients: а – scores for the period up to 7 days; б – scores for the period 8–14 days before death; в – scores for the period 15 days or more before death

различия между ними оставались статистически незначимыми. При увеличении времени до исхода чувствительность и специфичность всех инструментов снижались, что подтверждает гипотезу о максимальной предсказательной ценности шкал ближе к событию (выпуска или летальный исход). CRS-R, несмотря на потенциальную чувствительность к динамике восстановления сознания, показала наименьшую информативность в условиях ОРИТ.

Связь с предыдущими исследованиями. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, демонстрирующих ограниченные возможности GCS при длительном наблюдении в реанимации и определенные преимущества FOUR в условиях применения седации и ИВЛ [5, 15]. В недавнем многоцентровом исследовании отмечено, что FOUR обладает сопоставимой или несколько большей точностью в прогнозировании исходов по сравнению с GCS, особенно у пациентов с тяжелой церебральной дисфункцией [3].

CRS-R в ряде публикаций рассматривалась как более чувствительный инструмент для выявления минимальных признаков восстановления сознания [4], однако ее прогностическая ценность для летального исхода или длительной выживаемости в критических состояниях остается неопределенной. Более того, недавний систематический обзор подчеркивает, что ни одна из шкал сознания не демонстрирует высокой стабильности прогностической точности во времени, что совпадает с нашими наблюдениями [14].

Аналогичная проблема описана и для общеклинических прогностических инструментов. Так, шкала APACHE II, изначально разработанная для оценки риска при поступлении, показывает ограниченную прогностическую ценность при длительном нахождении пациента в ОРИТ, тогда как ее «динамическое» применение ближе к исходу повышает точность прогнозов [17]. Сходные данные получены и для шкалы NUTRIC, которая лучше предсказывает неблагоприятные исходы у пациентов с сепсисом и хронической критической болезнью, если оценка

проводится в непосредственной близости к ключевым событиям госпитализации [18]. Эти наблюдения перекликаются с нашими результатами: как шкалы уровня сознания, так и системные индексы тяжести состояния имеют наибольшую предсказательную ценность вблизи исходного события, но теряют ее по мере увеличения временного интервала.

Таким образом, наши результаты подтверждают ограниченность традиционных инструментов оценки сознания в качестве долгосрочных прогностических моделей и указывают на необходимость их динамического применения либо дополнения другими клиническими и лабораторными параметрами.

Значимость результатов исследования. Практическая значимость проведенного анализа заключается в том, что применение шкал оценки уровня сознания в клинической практике должно учитывать временной фактор: их прогностическая сила снижается по мере удаления от события исхода. Это знание может быть полезно при планировании интенсивной терапии, обсуждении прогноза с родственниками и формировании индивидуальных траекторий ведения пациентов с хронической критической болезнью.

Сопоставление настоящих результатов с нашими предыдущими данными по шкалам APACHE II и NUTRIC показывает, что общеклинические индексы тяжести состояния и нутритивного риска являются более информативными и устойчивыми предикторами исходов у пациентов с хронической критической болезнью. В то время как шкалы уровня сознания (FOUR, GCS, CRS-R) сохраняли умеренную прогностическую ценность лишь в поздние сроки, ближе к исходу заболевания в более ранние сроки их дискриминационная способность заметно снижалась. Напротив, APACHE II и NUTRIC демонстрировали более стабильную предсказательную силу на протяжении всего периода наблюдения, особенно при использовании динамического подхода. Данное наблюдение косвенно подтверждает ранее высказанное мнение, что с переходом пациента в ХКС связь с этиологическим фактором утрачива-

ется и основное влияние оказывают общепатологические процессы [10, 12].

Ограничения исследования. Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно выполнено на базе данных одного центра, что может ограничивать обобщаемость выводов. Во-вторых, в анализ включались только пациенты с повторными оценками, что потенциально могло привести к смещению выборки в сторону более тяжелых случаев с длительным пребыванием в ОРИТ. В-третьих, не учитывались влияния седации и метаболических

нарушений, которые могли изменять показатели шкал.

Заключение

Проведенное исследование показало, что прогностическая способность шкал FOUR, GCS и CRS-R увеличивается по мере смещения по времени ближе к исходу заболевания, а наибольшая дискриминационная ценность наблюдается в период менее 7 суток до исхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Лихванцев В. В. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2009 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Likhvantsev V. V. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2009, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гречко А. В., Ядгаров М. Я., Яковлев А. А. и др. Российская база данных реанимационных пациентов — RICD // *Общая реаниматология*. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 22–31. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-22-31>.
2. Пирадов М. А., Супонева Н. А., Яцко К. А. и др. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR): мультицентровое валидационное исследование психометрических свойств официальной русскоязычной версии // *Общая реаниматология*. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 15–21. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2428>.
3. Agrawal N., Iyer S. S., Patil V. et al. Comparison of admission GCS score to admission GCS-P and FOUR scores for prediction of outcomes among patients with traumatic brain injury in the intensive care unit in India // *Acute Crit. Care*. – 2023. – Vol. 38, № 2. – P. 226–233. <http://doi.org/10.4266/acc.2023.00570>.
4. Annen J., Filippini M. M., Bonin E. et al. Diagnostic accuracy of the CRS-R index in patients with disorders of consciousness // *Brain Inj.* – 2019. – Vol. 33, № 11. – P. 1409–1412. <http://doi.org/10.1080/02699052.2019.1644376>.
5. Buitendag J. J. P., Ras A., Kong V. Y. et al. Validation of the Simplified Motor Score in patients with traumatic brain injury at a major trauma centre in South Africa // *S. Afr. Med. J.* – 2018. – Vol. 108, № 2. – P. 90–93. <http://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i2.12757>.
6. Chien Y.-C., Chiang W.-C., Chen C.-H. et al. Comparison of on-scene Glasgow Coma Scale with GCS-motor for prediction of 30-day mortality and functional outcomes of patients with trauma in Asia // *Eur. J. Emerg. Med. Off. J. Eur. Soc. Emerg. Med.* – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 181–187. <http://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000001110>.
7. Collora C. E., Xiao M., Fosdick B. et al. Predicting mortality in trauma research: evaluating the performance of trauma scoring tools in a south african population // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 10. – P. e71225. <http://doi.org/10.7759/cureus.71225>.
8. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 837–845.
9. von Elm E., Altman D. G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // *J Clin Epidemiol.* – 2008. – Vol. 61, № 4. – P. 344–349. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>.

REFERENCES

1. Grechko A. V., Yadgarov M. Y., Yakovlev A. A. et al. RICD: Russian Intensive Care Dataset. *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 3, pp. 22–31. (In Russ.). <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-22-31>.
2. Piradov M. A., Suponeva N. A., Yatsko K. A. et al. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale: a Multicenter Validation Study of the Psychometric Properties of the Approved Russian Version. *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 3, pp. 15–21. (In Russ.). <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2428>.
3. Agrawal N., Iyer S. S., Patil V. et al. Comparison of admission GCS score to admission GCS-P and FOUR scores for prediction of outcomes among patients with traumatic brain injury in the intensive care unit in India. *Acute Crit. Care*, 2023, vol. 38, no. 2, pp. 226–233. <http://doi.org/10.4266/acc.2023.00570>.
4. Annen J., Filippini M. M., Bonin E. et al. Diagnostic accuracy of the CRS-R index in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj.*, 2019, vol. 33, no. 11, pp. 1409–1412. <http://doi.org/10.1080/02699052.2019.1644376>.
5. Buitendag J. J. P., Ras A., Kong V. Y. et al. Validation of the Simplified Motor Score in patients with traumatic brain injury at a major trauma centre in South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 2018, vol. 108, no. 2, pp. 90–93. <http://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i2.12757>.
6. Chien Y.-C., Chiang W.-C., Chen C.-H. et al. Comparison of on-scene Glasgow Coma Scale with GCS-motor for prediction of 30-day mortality and functional outcomes of patients with trauma in Asia. *Eur. J. Emerg. Med. Off. J. Eur. Soc. Emerg. Med.*, 2024, vol. 31, no. 3, pp. 181–187. <http://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000001110>.
7. Collora C. E., Xiao M., Fosdick B. et al. Predicting mortality in trauma research: evaluating the performance of trauma scoring tools in a south african population. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 10, pp. e71225. <http://doi.org/10.7759/cureus.71225>.
8. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988, vol. 44, no. 3, pp. 837–845.
9. von Elm E., Altman D. G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.*, 2008, vol. 61, no. 4, pp. 344–349. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>.

10. Iwashyna T. J., Hodgson C. L., Pilcher D. et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study // *Lancet. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 7. – P. 566–573. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30098-4](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30098-4).
11. Kondziella D., Bender A., Diserens K. et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 741–756. <http://doi.org/10.1111/ene.14151>.
12. Likhvantsev V. V., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Y. et al. The tri-steps model of critical conditions in intensive care: introducing a new paradigm for chronic critical illness // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13, № 13. <http://doi.org/10.3390/jcm13133683>.
13. Moretta P., Femiano C., Cavallo N. D. et al. Family caregivers improve the diagnostic accuracy of disorders of consciousness: from remote to near-bed auditory stimulation // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2024. – Vol. 60, № 2. – P. 198–206. <http://doi.org/10.23736/S1973-9087.24.08179-6>.
14. Ohbe H., Satoh K., Totoki T. et al. Definitions, epidemiology, and outcomes of persistent/chronic critical illness: a scoping review for translation to clinical practice // *Crit. Care.* – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 435. <http://doi.org/10.1186/s13054-024-05215-4>.
15. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury // *Neurocrit. Care.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 95–101. <http://doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>.
16. Teasdale G., Maas A., Lecky F. et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time // *Lancet. Neurol.* – 2014. – Vol. 13, № 8. – P. 844–854. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70120-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6).
17. Tian Y., Yao Y., Zhou J. et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 744907. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.744907>.
18. Welna M., Adamik B., Kübler A. et al. The NUTRIC Score as a tool to predict mortality and increased resource utilization in intensive care patients with sepsis // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 7. <http://doi.org/10.3390/nu15071648>.
19. Wijdicks E. F. M., Bamlet W. R., Maramattom B. V. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58, № 4. – P. 585–593. <http://doi.org/10.1002/ana.20611>.
10. Iwashyna T. J., Hodgson C. L., Pilcher D. et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet. Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 7, pp. 566–573. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30098-4](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30098-4).
11. Kondziella D., Bender A., Diserens K. et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur. J. Neurol.*, 2020, vol. 27, no. 5, pp. 741–756. <http://doi.org/10.1111/ene.14151>.
12. Likhvantsev V. V., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Y. et al. The tri-steps model of critical conditions in intensive care: introducing a new paradigm for chronic critical illness. *J. Clin. Med.*, 2024, vol. 13, no. 13. <http://doi.org/10.3390/jcm13133683>.
13. Moretta P., Femiano C., Cavallo N. D. et al. Family caregivers improve the diagnostic accuracy of disorders of consciousness: from remote to near-bed auditory stimulation. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, 2024, vol. 60, no. 2, pp. 198–206. <http://doi.org/10.23736/S1973-9087.24.08179-6>.
14. Ohbe H., Satoh K., Totoki T. et al. Definitions, epidemiology, and outcomes of persistent/chronic critical illness: a scoping review for translation to clinical practice. *Crit. Care*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 435. <http://doi.org/10.1186/s13054-024-05215-4>.
15. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 95–101. <http://doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>.
16. Teasdale G., Maas A., Lecky F. et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet. Neurol.*, 2014, vol. 13, no. 8, pp. 844–854. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70120-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6).
17. Tian Y., Yao Y., Zhou J. et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Front. Med.*, 2021, vol. 8, pp. 744907. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.744907>.
18. Welna M., Adamik B., Kübler A. et al. The NUTRIC Score as a tool to predict mortality and increased resource utilization in intensive care patients with sepsis. *Nutrients*, 2023, vol. 15, no. 7. <http://doi.org/10.3390/nu15071648>.
19. Wijdicks E. F. M., Bamlet W. R., Maramattom B. V. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann. Neurol.*, 2005, vol. 58, no. 4, pp. 585–593. <http://doi.org/10.1002/ana.20611>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского ДЗМ»,
124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея,
д. 2, стр. 1

Берикашвили Леван Бондоевич

канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и интеллектуальных информационных технологий, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: lberikashvili@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0001-9267-3664

Ядгаров Михаил Яковлевич

канд. мед. наук, зам. руководителя по инновациям, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований и интеллектуальных информационных технологий, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: myadgarov@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3792-1682

Жидиляев Дмитрий Валерьевич

зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского ДЗМ.
E-mail: zhidilyaevdv@zdrav.mos.ru, ORCID: 0009-0003-6186-163X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25, Petrovka str., Moscow, Russia, 107031

M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department,
2, Kashtanovaya Alley, Moscow, Zelenograd, Russia, 124489

Berikashvili Levan B.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Trials and Intelligent Information Technologies, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology.
E-mail: lberikashvili@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0001-9267-3664

Yadgarov Mikhail Ya.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Trials and Intelligent Information Technologies, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology.
E-mail: myadgarov@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3792-1682

Zhidilyaev Dmitriy V.

Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital.
E-mail: zhidilyaevdv@zdrav.mos.ru, ORCID: 0009-0003-6186-163X

Каданцева Кристина Кирилловна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и интеллектуальных информационных технологий, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: kkadanceva@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-6593-8580

Короленок Елизавета Михайловна

младший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и интеллектуальных информационных технологий, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: ekorolenok@fnkcr.ru, ORCID: 0009-0007-5731-9273

Яковлев Алексей Александрович

канд. мед. наук, первый заместитель директора, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, руководитель НИИ реабилитологии им. проф. Пряникова И. В.
E-mail: ayakovlev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-8482-1249

Кузовлев Артем Николаевич

д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, руководитель НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-5930-0118

Лихванцев Валерий Владимирович

д-р мед. наук, профессор, заместитель руководителя научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: vlihvancev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-5442-6950

Kadantseva Kristina K.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Trials and Intelligent Information Technologies, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation.
E-mail: kkadanceva@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-6593-8580

Korolenok Elizaveta M.

Junior Research Fellow, Laboratory of Clinical Trials and Intelligent Information Technologies, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation.
E-mail: ekorolenok@fnkcr.ru, ORCID: 0009-0007-5731-9273

Yakovlev Alexey A.

Cand. of Sci. (Med.), First Deputy Director of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Head of the Research Institute of Rehabilitation named after Prof. I. V. Pryanikov.
E-mail: ayakovlev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-8482-1249

Kuzovlev Artem N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Head of the V. A. Negovsky Research Institute of General Intensive Care.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-5930-0118

Likhvantsev Valery V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of the V. A. Negovsky Institute of General Intensive Care, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation.
E-mail: vlihvancev@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-5442-6950



Биоэлектрический импедансный анализ состава тела как инструмент оценки нутритивного статуса и прогнозирования клинического исхода после трансплантации сердца

Н. З. КАНШАОВ*, А. Е. КРЮКОВА, И. Н. ЛЕЙДЕРМАН, А. О. МАРИЧЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 10.09.2025 г.; дата рецензирования 11.10.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Ортотопическая трансплантация сердца – наиболее эффективный метод лечения терминальной сердечной недостаточности, однако послеоперационные исходы во многом зависят от нутритивного статуса пациента. Традиционные маркеры, такие как индекс массы тела и уровень альбумина сыворотки крови, часто оказываются малоинформативными из-за гипергидратации и системного воспаления. Биоимпедансный анализ позволяет неинвазивно оценить состав тела и состояние клеток, но его применение у реципиентов донорского сердца изучено недостаточно.

Цель – оценить динамику параметров биоимпедансного анализа в раннем послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации сердца и определить их связь с клиническими исходами.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включены 47 пациентов после трансплантации сердца. Биоимпедансный анализ проводили на 3–5-е, 6–9-е и 10–14-е сутки после операции, оценивая фазовый угол, безжировую массу тела, соотношение внеклеточной жидкости к общей воде и другие параметры. Анализировали лабораторные маркеры нутритивного статуса (альбумин и общий белок сыворотки крови) и клинические исходы (30-дневная летальность, инфекционные осложнения, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии). Использованы корреляционный анализ, ROC-анализ и регрессионные модели.

Результаты. В течение 14 суток выявлено статистически значимое снижение параметров биоимпедансного анализа на фоне увеличения гипергидратации. Низкий фазовый угол и нарастание тканевого отека ассоциировались с гипоальбуминемией, инфекционными осложнениями и 30-суточной летальностью. Фазовый угол показал высокую прогностическую ценность в отношении показателя 30-дневной летальности (AUC 0,82–0,89). Увеличенная длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии коррелировала с выраженностью гипергидратации и низкими значениями фазового угла.

Заключение. Параметры биоимпедансного анализа, особенно фазовый угол и распределение жидкости, являются значимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов после трансплантации сердца. Включение данного метода в программу послеоперационного мониторинга может оптимизировать нутритивную поддержку и стратификацию рисков. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие многоцентровые исследования.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, фазовый угол, компонентный состав тела, нутритивный статус, трансплантация сердца

Для цитирования: Каншаов Н. З., Крюкова А. Е., Лейдерман И. Н., Маричев А. О. Биоэлектрический импедансный анализ состава тела как инструмент оценки нутритивного статуса и прогнозирования клинического исхода после трансплантации сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 48–57. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-48-57>.

Bioelectrical impedance analysis of body composition as a tool for assessing nutritional status and predicting clinical outcome after heart transplantation

NAZIR Z. KANSHAOV*, ANNA E. KRYUKOVA, ILYA N. LEYDERMAN, ALEXANDR O. MARICHEV

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 10.09.2025; review date 11.10.2025

ABSTRACT

Introduction. Orthotopic heart transplantation remains the most effective treatment for end-stage heart failure; however, postoperative outcomes are largely determined by the patient's nutritional status. Traditional markers, such as body mass index and serum albumin levels, are often uninformative due to overhydration and systemic inflammation. Bioelectrical impedance analysis provides a non-invasive method for assessing body composition and cellular integrity, but its application in heart transplant recipients has been insufficiently studied.

The objective was to evaluate the dynamics of body composition and functional parameters obtained by bioelectrical impedance analysis in the early postoperative period after heart transplantation and to determine their association with clinical outcomes.

Materials and Methods. This single-center prospective observational study included 47 patients who underwent orthotopic heart transplantation. Bioelectrical impedance analysis was performed on postoperative days 3–5, 6–9, and 10–14, measuring phase angle, fat-free mass, extracellular-to-total body water ratio, and other parameters. Laboratory markers of nutritional status (albumin and total serum protein) and clinical outcomes (30-day mortality, infectious complications, duration of stay in the intensive care unit) were analyzed. Statistical analysis comprised correlation tests, receiver operating characteristic curve analysis, and linear regression models.

Results. Within the first 14 days, a statistically significant decrease in bioimpedance analysis parameters was observed against the background of increased hyperhydration. Lower phase angle values and higher extracellular-to-total body water ratios were associated with hypoalbuminemia, infectious complications, and 30-day mortality. Phase angle demonstrated high prognostic accuracy for mortality (area under the curve 0.82–0.89). Prolonged intensive care unit stay correlated with increased hyperhydration and reduced phase angle.

Conclusion. Parameters obtained by bioelectrical impedance analysis, particularly phase angle and fluid distribution, are significant predictors of adverse clinical outcomes after heart transplantation. Incorporating this method into early postoperative monitoring may optimize nutritional support and improve risk stratification. Further multicenter studies are needed to validate these findings.

Keywords: bioimpedance analysis, phase angle, body composition, nutritional status, heart transplantation

For citation: Kansaov N. Z., Kryukova A. E., Leyderman I. N., Marichev A. O. Bioelectrical impedance analysis of body composition as a tool for assessing nutritional status and predicting clinical outcome after heart transplantation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 48–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-48-57>.

* Для корреспонденции:
Назир Заурович Каншаов
E-mail: nazir_07@inbox.ru

* Correspondence:
Nazir Z. Kansaov
E-mail: nazir_07@inbox.ru

Введение

Ортопическая трансплантация сердца (ТС) является наиболее эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности (СН), способствующим повышению выживаемости, улучшению качества жизни пациентов, переносимости физической нагрузки и восстановлению трудоспособности [17]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность СН среди населения Российской Федерации за последние 20 лет увеличилась с 6,1% до 8,2%. Абсолютное число пациентов с тяжелой хронической СН III–IV функциональных классов возросло с 1,76 до 4,5 млн человек (с 1,8 до 3,1%) [4]. Также растет количество ТС: в 2023 г. выполнено 388 операций, что на 25% больше, чем в 2022 г. [2].

Анализ актуальных клинических рекомендаций показывает, что основное внимание в лечении СН сосредоточено на фармакотерапии, применении вспомогательных устройств и коррекции отдельных сопутствующих патологических процессов [1]. При этом вопросы нутритивного статуса (НС) и подходы к его коррекции остаются недостаточно изученными [1]. Вместе с тем, кахексия выявляется у 15% пациентов с СН, а при применении менее строгих критериев признаки расстройств белково-энергетического обмена выявляются у половины больных [23]. Это справедливо относится также и к реципиентам сердечного аллографта. Нутритивная недостаточность (НН) у пациентов, перенесших трансплантацию, ассоциируется с существенно более высоким риском неблагоприятных послеоперационных клинических исходов (внутрибольничная летальность, развитие сепсиса, острое почечное повреждение, увеличением продолжительности госпитализации) [1, 10, 12]. Несмотря на важность коррекции НН, зачастую бывает сложно объективно оценить НС пациентов с помощью рутинных показателей [27]. Использование традиционных маркеров НН, таких как индекс массы тела (ИМТ) и уровень общего белка и сывороточного альбумина, может не всегда достоверно отражать степень НН у пациентов с СН. ИМТ искажается вследствие задержки жидкости, а концентрация общего белка и альбумина может снижаться на фоне хронического воспаления, застойных изменений в печени и почечных потерь [1].

Между СН, метаболическими нарушениями и изменениями состава тела существует сложная и многокомпонентная взаимосвязь, включающая нейроэндокринные расстройства, системное воспаление, инсулинорезистентность, энтеропатию с вы-

раженной мальабсорбцией, изменением пропорций жировой и безжировой массы тела (БЖМТ) [3, 10].

Основу БЖМТ составляют внеклеточная и внутриклеточная вода, а также белковые структуры и минеральные компоненты [21]. Внутриклеточная вода и белки образуют активно-клеточную массу (АКМТ), которая является метаболически активной частью БЖМТ в отличие от внеклеточной массы (рис. 1). БЖМТ и АКМТ представляют собой ключевой компонент НС и функционального резерва организма, а их снижение ассоциируется со снижением переносимости хирургических вмешательств и повышенной частотой осложнений [18]. Также данные показатели тесно коррелируют с уровнем энергетических затрат организма. Несмотря на то, что расчет потребности в энергии на основании параметров состава тела уступает по точности методу непрямой калориметрии, он обеспечивает более достоверную оценку, чем традиционные расчетные уравнения и номограммы, основанные только на массе тела пациента [8].

Методы оценки состава тела можно условно разделить на антропометрические и инструментальные. К первой группе относятся: ИМТ, окружность талии и бедер, толщина кожно-жировых складок. Однако их диагностическая ценность ограничена ввиду низкой чувствительности и зависимости от ряда факторов, включая степень гидратации и межоператорные вариации. Инструментальные методы – такие как биоэлектрический импедансный анализ (БИА), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография – обеспечивают более высокую точность и воспроизводимость при количественной оценке жировой, БЖМТ и распределения жидкости в организме [6].

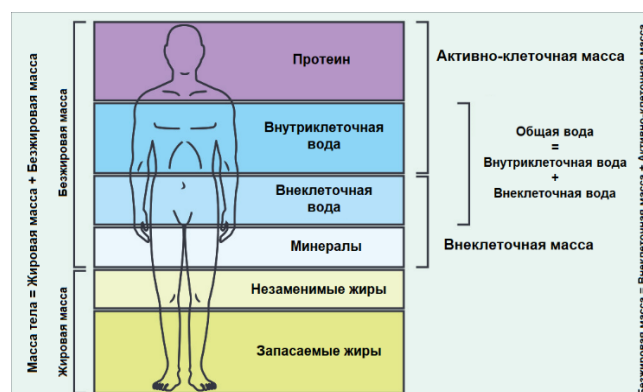


Рис. 1. Схематическое представление основных компонентов тела человека

Fig. 1. Schematic representation of human body composition compartments

БИА привлекает все больше внимания как инструмент для оценки распределения жидкости у пациентов в критическом состоянии. Метод, основанный на измерении сопротивления (R) и реактивного сопротивления (Xc) при прохождении слабого переменного тока через тело, позволяет быстро и неинвазивно оценить общее количество воды в организме, объем внеклеточной и внутриклеточной воды с расчетом БЖМТ и АКМТ [7, 13, 25]. БИА легко выполняется у постели пациента, не требует специальной подготовки и отличается низкой межоператорной вариабельностью, что делает его применение наиболее приемлемым в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [16, 19, 20]. Более того, ряд исследований подтвердили его клиническую значимость в условиях интенсивной терапии критических состояний [15, 22]. Также в рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма для ОРИТ данный метод рекомендован к применению для оценки скелетно-мышечной массы [26]. Дополнительно к оценке отдельных компартментов тела, БИА позволяет определять фазовый угол (ФУ), который отражает качество клеточной массы организма [29]. ФУ является маркером целостности клеточных мембран и общего клеточного здоровья, более высокое значение которого ассоциировано с большей долей активно функционирующей клеточной массы и лучшим прогнозом у различных категорий пациентов, включая больных с СН [14, 24].

Таким образом, применение БИА у пациентов после ТС в послеоперационном периоде в ОРИТ представляет собой перспективное, но недостаточно изученное направление. ФУ, БЖМТ и ее компоненты могут служить объективными индикаторами нутритивно-метаболического статуса и функционального резерва. Их использование может способствовать оптимизации нутритивной поддержки, а также более точной стратификации рисков развития осложнений для данной группы пациентов.

Цель исследования – проанализировать динамику показателей БИА у пациентов ОРИТ после ортотопической ТС в раннем послеоперационном периоде для выявления дополнительных маркеров белково-энергетической недостаточности и оценки связи с клиническими исходами.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование, в которое были включены пациенты, перенесшие ортотопическую ТС и находившиеся на лечении в ОРИТ кардиохирургического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, РФ). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (Выписка № 0710-22 из протокола заседания ЛЭК № 10-22 от 3 октября 2022 г.).

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола, которым проведена ортотопическая ТС, в возрасте от 18 до 65 лет.

Критерии не включения:

1) первичная дисфункция сердечного трансплантата, требующая экстракорпоральной поддержки кровообращения более 72 часов после операции;

2) наличие электрокардиостимулятора.

Критерии исключения:

1) тромбоэмболия легочной артерии;

2) массивная кровопотеря с признаками гипоперфузии;

3) острое нарушение мозгового кровообращения;

4) острое почечное повреждение с потребностью в заместительной почечной терапии.

Пациентам, включенным в исследование, проводили БИА состава тела на 3–5-е, 6–9-е, 10–14-е сутки после операции аппаратом «InBody S10» (Biospace Co., Ltd., Южная Корея), принцип работы которого основан на технологии прямого сегментарного анализа биоэлектрического сопротивления. Измерение происходит в 6 частотах (1, 5, 50, 250, 500, 1000 кГц) с использованием восьмиточечной четырехполярной системы электродов (по 2 электрода на каждую конечность), что исключает использование эмпирических данных, зависящих от возраста, пола и этнической принадлежности, при расчете параметров состава тела. Исследовали следующие параметры БИА: ФУ на частоте 50 кГц, БЖМТ, АКМТ, скелетно-мышечную массу и массу белка, проиндексированные на квадрат роста (m^2); соотношение внеклеточной жидкости к общей воде организма (ВКЖ/ОВ); реактивное сопротивление, нормированное на рост (Xc/Ht), отражающее способность клеточных мембран удерживать электрический заряд и служащий косвенным показателем их целостности.

Для оценки НС в дни проведения БИА дополнительно определяли лабораторные маркеры НН: уровни альбумина, общего белка и трансферрина сыворотки крови. Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови не использовали в связи с проведением всем пациентам плановой терапии глюкокортикостероидами в послеоперационном периоде.

Оценивали следующие клинические исходы: 30-дневную летальность от любой причины; наличие инфекционных осложнений, подтвержденных лабораторными, инструментальными или микробиологическими методами исследования и требовавшие антибактериальной или противогрибковой терапии; продолжительность пребывания пациента в ОРИТ, выраженная в сутках.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10.0 (StatSoft. Inc.), MedCalc 23.2.6 (MedCalc Software Ltd.). Проверку распределения данных осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При отсутствии нормальности данные описаны в

Таблица 1. Основные характеристики и клинические исходы ($n = 47$)
Table 1. Baseline characteristics and clinical outcomes ($n = 47$)

Параметр	M \pm SD, Me [Q1–Q3], n (%)
Возраст, лет	47,1 \pm 11,4
Пол, м/ж (%)	37 (78,7%) / 10 (21,3%)
Рост, см	176,6 \pm 8,6
Масса тела, кг	75 \pm 14,7
ИМТ, кг/м ²	23,9 \pm 3,9
ИВЛ (часы)	27 [15–66]
Инфекционные осложнения, n (%)	31 (66%)
Пребывание в ОРИТ, сутки	9 [7–15]
30-дневная летальность, n (%)	6 (12,8%)

Таблица 2. Динамика основных показателей биоимпедансного анализа и лабораторных маркеров нутритивного статуса
Table 2. Dynamics of main bioimpedance analysis indicators and laboratory markers of nutritional status

Параметр	3–5-е сутки	6–9-е сутки	10–14-е сутки	p
БИА				
Масса белка, кг/м ²	3,4 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	3,3 \pm 0,6	0,02*
БЖМТ, кг/м ²	18,1 \pm 2,4	18,1 \pm 2,4	17,4 \pm 2,9	0,05*
АКМТ, кг/м ²	11,4 \pm 1,6	11,3 \pm 1,6	10,9 \pm 1,9	0,03*
СММ, кг/м ²	7,6 \pm 1,2	7,6 \pm 1,3	7,7 [6,4 – 8,3]	> 0,05**
ВКЖ/ОВ	0,406 \pm 0,011	0,408 \pm 0,013	0,411 \pm 0,015	0,02*
Хс/Нт, Ом/м	21,5 \pm 6,6	21,9 \pm 7,4	22,5 \pm 9,7	> 0,05*
Фазовый угол	4 \pm 0,9	4 \pm 1	3,7 [2,8 – 4,8]	> 0,05**
Лабораторные данные				
Альбумин, г/л	34,7 \pm 4,1	33,1 \pm 4	31,4 \pm 4	0,0009*
Общий белок, г/л	59,5 \pm 7,4	55,4 \pm 6,7	50,5 [49 – 58]	0,00008**
Трансферрин, г/л	2,4 \pm 0,6	2,4 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6	> 0,05*

Примечание: * – дисперсионный анализ повторных измерений; ** – критерий Фридмана; БИА – биоимпедансный анализ; БЖМТ – безжировая масса тела; АКМТ – активно-клеточная масса тела; СММ – скелетно-мышечная масса; ВКЖ/ОВ – соотношение внеклеточной жидкости к общей воде; Хс/Нт – реактивное сопротивление, нормированное на рост.

виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Качественные признаки приведены как количества и доли в процентах. Для анализа количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Сравнение данных, полученных на трех и более этапах наблюдения, осуществляли с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (для параметрических данных) или критерия Фридмана (для непараметрических). Связь между количественными переменными оценивали с помощью корреляционного анализа: при нормальном распределении использовали коэффициент Пирсона, при ненормальном – Спирмена. Для анализа влияния независимых переменных на зависимую и минимизации эффекта выбросов проводили робастную линейно-взвешенную регрессию. Оценку диагностической значимости количественных переменных проводили с использованием ROC-анализа. Для оценки оптимальной точки отсечения использовали показатель, обеспечивающий наилучшее соотношение чувствительности и специфичности (критерий Юдена). Для всех статистических кри-

териев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

В период с июня 2023 г. по май 2025 г. в исследование было включено 50 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца, 3 пациента были исключены в связи с массивной кровопотерей и потребностью в массивной гемотрансфузии и рестернотомии ($n = 1$), острым почечным повреждением с применением заместительной почечной терапии ($n = 2$). Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

При динамическом наблюдении на протяжении 2 недель после операции было выявлено достоверное снижение массы белка, БЖМТ и АКМТ, несмотря на увеличение соотношения ВКЖ/ОВ, которое свидетельствует об увеличении тканевого отека, приводящей к переоценке БЖМТ и ее компонентов. Также выявлено, что уровень сывороточного альбумина и общего белка статистически значимо снижался в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

Таблица 3. Сравнение параметров биоимпедансного анализа по уровню сывороточного альбумина
Table 3. Comparison of bioimpedance analysis parameters by serum albumin level

Параметры	Альбумин < 35 г/л	Альбумин ≥ 35 г/л	p
3–5-е сутки (n = 19/28)			
ВКЖ/ОВ	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,008	< 0,0001*
Хс/Нт, Ом/м	18,0 ± 6,1	23,9 ± 5,9	0,003*
Фазовый угол	3,4 ± 0,8	4,4 ± 0,7	0,0001*
6–9-е сутки (n = 33/14)			
ВКЖ/ОВ	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,0001*
Хс/Нт, Ом/м	19,0 ± 5,8	28,7 ± 6,2	0,0001*
Фазовый угол	3,6 ± 0,9	4,7 ± 0,9	0,002*
10–14-е сутки (n = 35/12)			
ВКЖ/ОВ	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,04*
Хс/Нт, Ом/м	20,8 ± 8,4	28,0 ± 11,8	0,06*
Фазовый угол	3,6 [2,7 – 4,6]	4,1 [3,6 – 5,1]	0,2**

Примечание: * – t-критерий Стьюдента; ** – U-критерий Манна – Уитни; ВКЖ/ОВ – соотношение внеклеточной жидкости к общей воде; Хс/Нт – реактивное сопротивление, нормированное на рост.

Таблица 4. Анализ взаимосвязей между лабораторными маркерами нутритивного статуса и параметрами биоимпедансного анализа

Table 4. Analysis of correlations between laboratory markers of nutritional status and bioimpedance analysis parameters

Параметр		ВКЖ/ОВ	Хс/Нт, Ом/м	Фазовый угол
Альбумин, г/л	3–5-е сутки	r = -0,592; p – < 0,0001	r = 0,441; p – 0,003	r = 0,555; p – 0,0001
	6–9-е сутки	r = -0,566; p – 0,0003	r = 0,493; p – 0,002	r = 0,488; p – 0,002
	10–14-е сутки	r = -0,635; p – 0,0002	r = 0,549; p – 0,002	p = 0,503; p – 0,005
Общий белок, г/л	3–5-е сутки	r = -0,529; p – 0,0003	r = 0,581; p – 0,0001	r = 0,519; p – 0,0004
	6–9-е сутки	r = -0,416; p – 0,01	r = 0,404; p – 0,01	r = 0,326; p – 0,05
	10–14-е сутки	p = -0,417; p – 0,02	p = 0,424; p – 0,02	p = 0,362; p – 0,04

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона; p – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости; ВКЖ/ОВ – соотношение внеклеточной жидкости к общей воде; Хс/Нт – реактивное сопротивление, нормированное на рост.

Таблица 5. Сравнение параметров биоимпедансного анализа у выживших и умерших

Table 5. Comparison of bioimpedance analysis parameters in survivors and non-survivors

Параметр	Летальный исход		p
	Да (n = 6)	Нет (n = 42)	
3–5-е сутки			
ВКЖ/ОВ	0,418 ± 0,015	0,405 ± 0,01	0,02*
Хс/Нт, Ом/м	11,4 [10,0–21,6]	21,0 [17,5–25,0]	0,08**
Фазовый угол	2,9 ± 1,1	4,1 ± 0,8	0,006*
6–9-е сутки			
ВКЖ/ОВ	0,426 ± 0,007	0,407 ± 0,01	0,01*
Хс/Нт, Ом/м	11,7 [11,6–11,7]	22,3 [17,0–26,4]	0,01**
Фазовый угол	2,6 ± 0,4	4,1 ± 1,0	0,01*
10–14-е сутки			
ВКЖ/ОВ	0,428 ± 0,007	0,408 ± 0,01	0,005*
Хс/Нт, Ом/м	11,2 ± 5,6	24,4 ± 8,9	0,003*
Фазовый угол	2,3 [2,1–2,5]	3,9 [3,2–4,8]	0,001**

Примечание: * – t-критерий Стьюдента; ** – U-критерий Манна – Уитни; ВКЖ/ОВ – соотношение внеклеточной жидкости к общей воде; Хс/Нт – реактивное сопротивление, нормированное на рост.

При разделении пациентов на две подгруппы по уровню сывороточного альбумина (< 35 г/л и ≥ 35 г/л), используемому в качестве маркера нутритивной недостаточности, были выявлены значимые различия по значению ФУ, реактивного сопротивления и ВКЖ/ОВ. Индексированные показатели

БЖМТ, АКМТ, скелетно-мышечной массы и массы белка значимо не различались между группами на всех этапах наблюдения (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа установлено, что уровень сывороточного альбумина статистически значимо отрицательно коррелирует

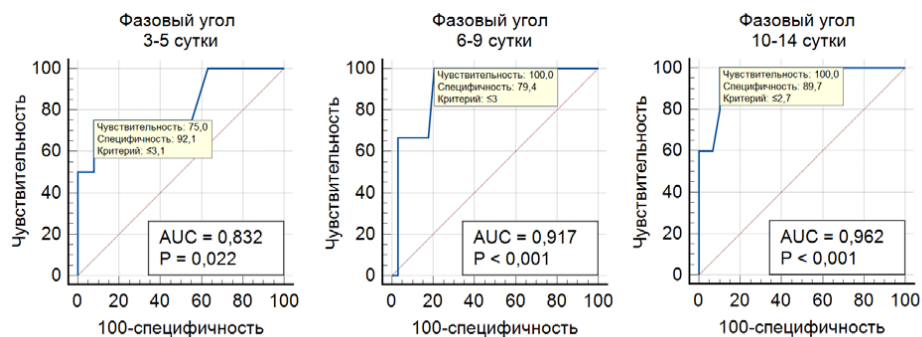


Рис. 2. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость фазового угла в отношении показателя 30-дневной летальности у пациентов после трансплантации сердца

Fig. 2. ROC curves demonstrating the prognostic value of the phase angle for 30-day mortality in heart transplant recipients

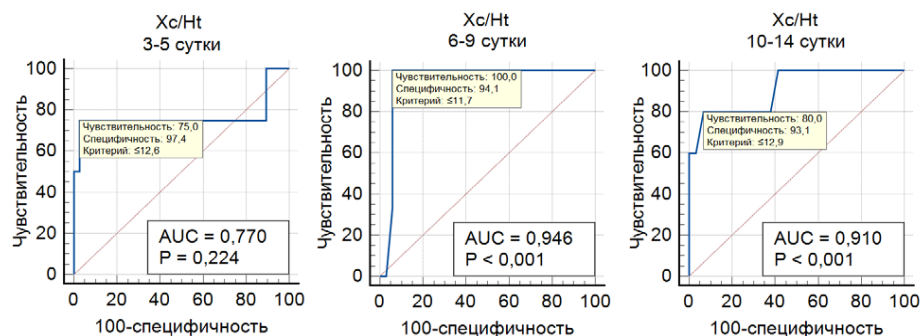


Рис. 3. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость реактивного сопротивления, нормированного на рост (X_c/H_t) в отношении показателя 30-дневной летальности у пациентов после трансплантации сердца

Fig. 3. ROC curves assessing the prognostic value of the height-normalized reactance for 30-day mortality in heart transplant recipients

лировал с отношением ВКЖ/ОВ на всех этапах наблюдения. Это отражает нарастание водного дисбаланса у пациентов с признаками нутритивной недостаточности. Одновременно выявлена положительная корреляция альбумина сыворотки с реактивным сопротивлением и ФУ, что может свидетельствовать о сохранении клеточной целостности и функциональной активности при удовлетворительном белковом статусе. Аналогичные закономерности были характерны и для показателя общего белка, особенно выраженные на раннем послеоперационном этапе. На более поздних сроках наблюдения сила корреляционных связей несколько снижалась, однако сохранялась статистическая значимость (табл. 4).

При сравнении показателей БИА у пациентов с наличием и отсутствием инфекционных осложнений значимые различия были выявлены только по показателю ФУ. На 3–5-е сутки значение ФУ у пациентов с инфекционным процессом составило $3,8 \pm 0,9$, в то время как у пациентов без осложнений – $4,5 \pm 0,6$ ($p = 0,02$). Аналогичная закономерность сохранялась и на 6–9-е сутки: значение ФУ в группе с инфекциями составило 3,5 [2,7–4,2] против 4,7 [4,6–4,9] у пациентов без осложнений ($p = 0,002$). По остальным анализируемым параметрам БИА значимых различий между группами не обнаружено.

Индексированные значения показателей состава тела также достоверно не различались между группами по 30-дневной летальности. Однако отмечены значимые различия по отдельным функциональным биоимпедансным параметрам. В частности, ФУ был статистически значимо ниже у пациентов с летальным исходом на всех сроках наблюдения. Также у умерших пациентов отмечались более высокие значения отношения ВКЖ/ОВ. Реактивное сопротивление было значительно ниже у пациентов с летальным исходом, что может отражать ухудшение клеточной целостности и снижение тканевого сопротивления (табл. 5).

Для оценки прогностической ценности функциональных показателей биоимпеданса в отношении показателя 30-дневной летальности был проведен ROC-анализ для ФУ, реактивного сопротивления и отношения ВКЖ/ОВ. ФУ показал диагностическую ценность на всех этапах исследования, особенно на 2 неделе проведения БИА (рис. 2).

Реактивное сопротивление и отношение ВКЖ/ОВ также продемонстрировали высокую диагностическую точность на 6–9-е и 10–14-е сутки, но на 3–5-е сутки не достигли уровня статистической значимости (рис. 3, 4).

При анализе факторов, ассоциированных с длительностью пребывания пациентов в ОРИТ, наиболее выраженные статистически значимые

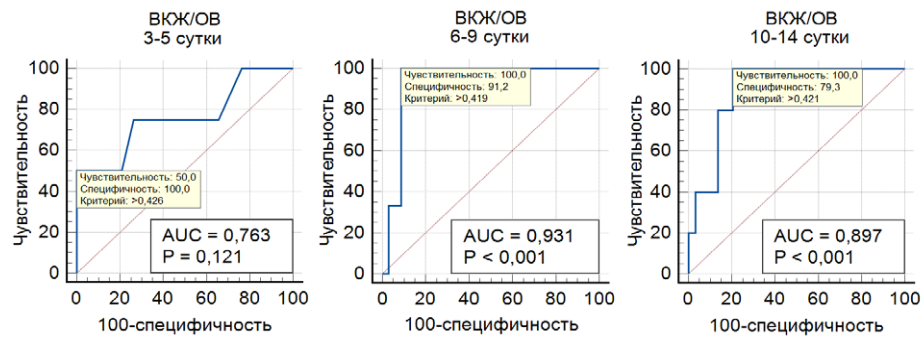


Рис. 4. ROC-кривые, демонстрирующие прогностическую значимость соотношения внеклеточной жидкости к общей воде (ВКЖ/ОВ) в отношении 30-дневной летальности у пациентов после трансплантации сердца
Fig. 4. ROC curves assessing the prognostic value of the extracellular fluid to total water ratio (ECF/TW) for 30-day mortality in heart transplant recipients

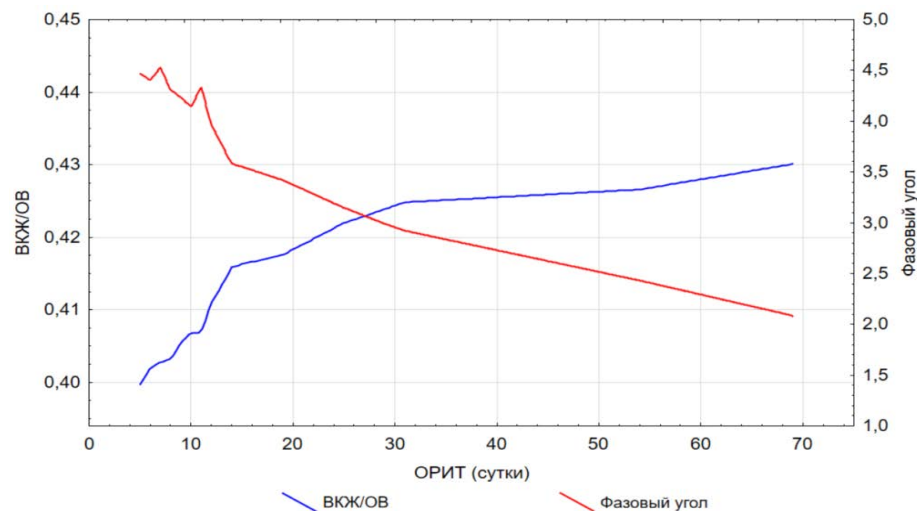


Рис. 5. Робастная локально-взвешенная регрессия между длительностью пребывания в ОРИТ и показателями биоимпедансного анализа
Fig. 5. Robust locally weighted regression between length of ICU stay and bioimpedance analysis parameters

корреляционные связи были выявлены для таких показателей БИА, как соотношение ВКЖ/ОВ и ФУ, полученных на 6–9-е сутки после операции. Так, соотношение ВКЖ/ОВ продемонстрировало положительную корреляцию с длительностью пребывания в ОРИТ ($\rho = 0,571$, $p = 0,0002$), а ФУ – отрицательную корреляцию ($\rho = -0,512$, $p = 0,001$). Показатели, полученные в другие сроки наблюдения, а также иные параметры БИА, демонстрировали либо статистически незначимые, либо слабые корреляции.

Учитывая полученные результаты, данные переменные были включены в регрессионный анализ. Робастная локально-взвешенная регрессия подтвердила наличие устойчивой положительной зависимости между ВКЖ/ОВ и длительностью пребывания в ОРИТ ($x = 1666,67 \cdot y - 667,33$; $r = 0,5493$; $p = 0,0004$), а также обратной связи с ФУ ($x = 105,34 - 22,99 \cdot y$; $r = -0,5613$; $p = 0,0003$) (рис. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы данные БИА в послеоперационном периоде

(до 10–14 суток) у реципиентов сердечного трансплантата. Проведена оценка необработанных функциональных параметров БИА, индексированных значений БЖМТ и ее компонентов. В исследуемой группе выявлено статистически значимое снижение ФУ и реактивного сопротивления при одновременном нарастании гипергидратации, а также превалирование катаболизма, выражающаяся в достоверном снижении БЖМТ и ее составляющих. Эти изменения ассоциировались с гипоальбуминемией, инфекционными осложнениями, увеличением длительности пребывания в ОРИТ и 30-дневной летальностью. Наибольшую прогностическую значимость показали функциональные показатели БИА (фазовый угол, реактивное сопротивление, соотношение ВКЖ/ОВ).

Результаты выполненного нами исследования подтверждают, что функциональные параметры БИА обладают высокой прогностической значимостью, а динамический анализ компонентов состава тела является простым инструментом оценки метаболизма и НС. Вместе с тем, в литературе представлено ограниченное число работ, посвященных

применению БИА у пациентов после трансплантации сердца, что подчеркивает актуальность и новизну полученных данных. В работе J. M. Hasse et al. (2023) БИА проводилось однократно в раннем послеоперационном периоде, далее – через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Авторы показали, что сниженные значения ФУ в периоперационном и раннем послеоперационном периодах ассоциировались с увеличением длительности госпитализации, более высоким числом повторных госпитализаций, связанных с инфекционными осложнениями, а также с повышенной 4-летней смертностью [9]. В то же время в исследовании D. Stellato et al. (2001) была проанализирована лишь динамика параметров биоимпеданса у небольшой выборки ($n = 8$), без изучения их связи с клиническими исходами или лабораторными показателями, что ограничивает интерпретацию полученных данных и делает их применение в клинической практике затруднительным [28].

С клинической точки зрения, полученные результаты подчеркивают значимость внедрения БИА как простого и неинвазивного инструмента мониторинга у пациентов после ТС. Особенно важна возможность оперативной оценки распределения жидкости, скрытой гипергидратации и НС, которые напрямую влияют на исход лечения в условиях ОРИТ.

Несмотря на выявленные значимые закономерности, настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, исследование проводилось на относительно небольшой выборке пациентов одного центра, что снижает возможности экстраполяции данных на более широкую популяцию реципиентов. Во-вторых, наблюдение ограничивалось только ранним послеоперационным периодом (до 10–14 суток), что не позволяет оценить долгосрочные изменения состава тела и их связь с отдаленными клиническими исходами. В-третьих, все заключения основывались на анализе послеоперационных данных. Не проводилась оценка предоперационных значений параметров БИА, которые потенциально могут обладать вы-

сокой прогностической ценностью. Дополнительным ограничением является отсутствие стандартизации по полу и возрасту – оба фактора могут оказывать влияние на биоимпедансные показатели. В связи с этим, интерпретация «сырых» значений ФУ, реактивного сопротивления и других параметров может требовать приведения к стандартизированным оценкам (Z-scores) на основе соответствующих эталонных значений для конкретных популяций [11].

В будущем перспективным представляется включение в программу подготовки к ТС предоперационных измерений БИА, расширение временных рамок наблюдения, а также разработка и внедрение корректирующих алгоритмов для расчетных переменных. Проведение многоцентровых исследований с учетом пола, возраста, коморбидности и медикаментозной терапии позволит более точно определить роль БИА в предсказании клинических исходов и оптимизации послеоперационного ведения пациентов после ТС.

Заключение

Биоимпедансный анализ состава тела представляет собой перспективный инструмент мониторинга в ОРИТ у пациентов после трансплантации сердца. В раннем послеоперационном периоде отмечается снижение показателей безжировой массы тела и его компонентов, фазового угла, а также нарастание гипергидратации за счет увеличения доли внеклеточной жидкости. Эти изменения ассоциированы с гипоальбуминемией, инфекционными осложнениями, более длительным пребыванием в ОРИТ и повышенной 30-дневной летальностью. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали функциональные показатели БИА (фазовый угол, реактивное сопротивление, соотношение ВКЖ/ОВ), что указывает на их потенциал в ранней стратификации риска и оптимизации нутритивной поддержки у данной когорты пациентов.

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

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Каншаов Н. З. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Крюкова А. Е. – сбор и обработка материала, утверждение рукописи для публикации; Лейдерман И. Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Маричев А. О. – редактирование, утверждение рукописи для публикации.

The contribution of the authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Kانشaov N. Z. – study concept and design, data collection and processing, statistical analysis, manuscript drafting, manuscript approval for publication, translation of articles; Kryukova A. E. – data collection and processing, manuscript approval for publication; Leyderman I. N. – study concept and design, editing, manuscript approval for publication; Marichev A.O. – editing, manuscript approval for publication.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Галевич А. С., Терешченко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
2. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
3. Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К. и др. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 3451. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451>.
4. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
5. Carro A., Panisello J. M., Coats A. J. S. Nutritional status in advanced heart failure and heart transplant patients. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2017. – Vol. 70, № 8. – P. 626–628. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.005>.
6. Earthman C. P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: a tutorial on research considerations and clinical applications // *J Parenter Enteral Nutr*. – 2015. – Vol. 39, № 7. – P. 787–822. <https://doi.org/10.1177/0148607115595227>.
7. Fiaccadori E., Morabito S., Cabassi A. et al. Body cell mass evaluation in critically ill patients: killing two birds with one stone // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 139. <https://doi.org/10.1186/cc13852>.
8. Hashizume N., Tanaka Y., Yoshida M. et al. Resting energy expenditure prediction using bioelectrical impedance analysis in patients with severe motor and intellectual disabilities // *Brain and Development*. – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.11.003>.
9. Hasse J. M., van Zyl J. S., Felius J. et al. Bioimpedance spectroscopy in heart transplantation: posttransplant changes in body composition and effects in outcomes // *Transplantation*. – 2023. – Vol. 107, № 11. – P. e305–e317. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004678>.
10. Jain V., Karim A., Bansal A. et al. Relation of malnutrition to outcome following orthotopic heart transplantation // *The American Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 142. – P. 156–157. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.056>.
11. Jansen A. K., Gattermann T., da Silva Fink J. et al. Low standardized phase angle predicts prolonged hospitalization in critically ill patients // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2019. – Vol. 34. – P. 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.08.011>.
12. Kim H., Levy K., Cassiere H. et al. Use of bioimpedance spectroscopy for postoperative fluid management in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2024. – Vol. 38, № 11. – P. 2661–2667. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.08.003>.
13. Lima J., Eckert I., Gonzalez M. C. et al. Prognostic value of phase angle and bioelectrical impedance vector in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 41, № 12. – P. 2801–2816. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.010>.
14. Lukaski H. C., Kyle U. G., Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 330–339. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000387>.
15. Malbrain M. L. N. G., Huygh J., Dabrowski W. et al. The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: a bench-to-bedside review // *Anaesthesiol Intensive Ther*. – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 381–391. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0061>.
16. Marra M., Sammarco R., De Lorenzo A. et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-Ray absorptiometry (DXA): a critical overview // *Contrast Media & Molecular Imaging*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>.
17. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
18. Mendonça D. D., da Silva W. V. R., Souza G. C. et al. Body composition and survival in patients with heart failure // *JACC: Heart Failure*. – 2025. – Vol. 13, № 6. – P. 943–954. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.01.016>.
19. Moonen H. P. F. X., Van Zanten A. R. H. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness // *Current Opinion in Critical Care*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 344–353. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000840>.
1. Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol*, 2024, vol. 29, no. 11, pp. 6162. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
2. Gautier S. V., Khomyakov S. M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *RJTAO*, 2024, vol. 26, no. 3, pp. 8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
3. Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yaraliev E. K. et al. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovasc Ther Prev*, 2022, vol. 21, no. 12, pp. 3451. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451>.
4. Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*, 2021, vol. 61, no. 4, pp. 4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>. (In Russ.).
5. Carro A., Panisello J. M., Coats A. J. S. Nutritional status in advanced heart failure and heart transplant patients. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2017, vol. 70, no. 8, pp. 626–628. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.005>.
6. Earthman C. P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: a tutorial on research considerations and clinical applications. *J Parenter Enteral Nutr*, 2015, vol. 39, no. 7, pp. 787–822. <https://doi.org/10.1177/0148607115595227>.
7. Fiaccadori E., Morabito S., Cabassi A. et al. Body cell mass evaluation in critically ill patients: killing two birds with one stone. *Crit Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 139. <https://doi.org/10.1186/cc13852>.
8. Hashizume N., Tanaka Y., Yoshida M. et al. Resting energy expenditure prediction using bioelectrical impedance analysis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain and Development*, 2019, vol. 41, no. 4, pp. 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.11.003>.
9. Hasse J. M., van Zyl J. S., Felius J. et al. Bioimpedance spectroscopy in heart transplantation: posttransplant changes in body composition and effects in outcomes. *Transplantation*, 2023, vol. 107, no. 11, pp. e305–e317. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004678>.
10. Jain V., Karim A., Bansal A. et al. Relation of malnutrition to outcome following orthotopic heart transplantation. *The American Journal of Cardiology*, 2021, vol. 142, pp. 156–157. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.056>.
11. Jansen A. K., Gattermann T., da Silva Fink J. et al. Low standardized phase angle predicts prolonged hospitalization in critically ill patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2019, vol. 34, pp. 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.08.011>.
12. Kim H., Levy K., Cassiere H. et al. Use of bioimpedance spectroscopy for postoperative fluid management in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2024, vol. 38, no. 11, pp. 2661–2667. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.08.003>.
13. Lima J., Eckert I., Gonzalez M. C. et al. Prognostic value of phase angle and bioelectrical impedance vector in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition*, 2022, vol. 41, no. 12, pp. 2801–2816. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.010>.
14. Lukaski H. C., Kyle U. G., Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2017, vol. 20, no. 5, pp. 330–339. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000387>.
15. Malbrain M. L. N. G., Huygh J., Dabrowski W. et al. The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: a bench-to-bedside review. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2014, vol. 46, no. 5, pp. 381–391. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0061>.
16. Marra M., Sammarco R., De Lorenzo A. et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-Ray absorptiometry (DXA): a critical overview. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2019, vol. 2019, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>.
17. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
18. Mendonça D. D., da Silva W. V. R., Souza G. C. et al. Body composition and survival in patients with heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2025, vol. 13, no. 6, pp. 943–954. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.01.016>.
19. Moonen H. P. F. X., Van Zanten A. R. H. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 344–353. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000840>.

20. Mulasi U., Kuchnia A. J., Cole A. J. et al. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities // *Nut in Clin Prac.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 180–193. <https://doi.org/10.1177/0884533614568155>.
21. Mundi M. S., Patel J. J., Martindale R. Body composition technology: implications for the ICU // *Nut in Clin Prac.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 48–58. <https://doi.org/10.1002/ncp.10230>.
22. Myatchin I., Abraham P., Malbrain M. L. N. G. Bio-electrical impedance analysis in critically ill patients: are we ready for prime time? // *J Clin Monit Comput.* – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 401–410. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00439-0>.
23. Rahman A., Jafry S., Jeejeebhoy K. et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. 475–486. <https://doi.org/10.1177/0148607114566854>.
24. Scicchitano P., Massari F. The role of bioelectrical phase angle in patients with heart failure // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 465–477. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09757-2>.
25. Sheean P., Gonzalez M. C., Prado C. M. et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: the validity of body composition assessment in clinical populations // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2020. – Vol. 44, № 1. – P. 12–43. <https://doi.org/10.1002/jpen.1669>.
26. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit // *Clinical Nutrition.* – 2023. – Vol. 42, № 9. – P. 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>.
27. Söderström L., Rosenblad A., Thors Adolffson E. et al. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death // *Br J Nutr.* – 2017. Vol. 117, № 4. – P. 532–540. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000435>.
28. Stellato D., Cirillo M., De Santo L. S. et al. Bioelectrical impedance analysis in heart transplantation: Early and late changes // *Seminars in Nephrology.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 282–285. <https://doi.org/10.1053/snep.2001.21658>.
29. Ward L. C., Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 381–391. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3>.
20. Mulasi U., Kuchnia A. J., Cole A. J. et al. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nut in Clin Prac*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 180–193. <https://doi.org/10.1177/0884533614568155>.
21. Mundi M. S., Patel J. J., Martindale R. Body composition technology: implications for the ICU. *Nut in Clin Prac*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 48–58. <https://doi.org/10.1002/ncp.10230>.
22. Myatchin I., Abraham P., Malbrain M. L. N. G. Bio-electrical impedance analysis in critically ill patients: are we ready for prime time? *J Clin Monit Comput*, 2020, vol. 34, no. 3, pp. 401–410. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00439-0>.
23. Rahman A., Jafry S., Jeejeebhoy K. et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *J Parenter Enteral Nutr*, 2016, vol. 40, no. 4, pp. 475–486. <https://doi.org/10.1177/0148607114566854>.
24. Scicchitano P., Massari F. The role of bioelectrical phase angle in patients with heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, vol. 24, no. 3, pp. 465–477. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09757-2>.
25. Sheean P., Gonzalez M. C., Prado C. M. et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: the validity of body composition assessment in clinical populations. *J Parenter Enteral Nutr*, 2020, vol. 44, no. 1, pp. 12–43. <https://doi.org/10.1002/jpen.1669>.
26. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 2023, vol. 42, no. 9, pp. 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>.
27. Söderström L., Rosenblad A., Thors Adolffson E. et al. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br J Nutr*, 2017, vol. 117, no. 4, pp. 532–540. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000435>.
28. Stellato D., Cirillo M., De Santo L. S. et al. Bioelectrical impedance analysis in heart transplantation: Early and late changes. *Seminars in Nephrology*, 2001, vol. 21, no. 3, pp. 282–285. <https://doi.org/10.1053/snep.2001.21658>.
29. Ward L. C., Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, vol. 24, no. 3, pp. 381–391. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Канишов Назир Заурович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 7, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: nazir_07@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1995-6171, SPIN: 4451-5972

Крюкова Анна Евгеньевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 7, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: anechka5a@mail.ru, ORCID: 0009-0001-4972-0100

Лейдерман Илья Наумович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: inl230970@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8519-7145, SPIN: 7118-6680

Маричев Александр Олегович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 7, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: doc@amarichev.ru, ORCID: 0000-0002-7753-118X, SPIN: 6104-6270

INFORMATION ABOUT AUTORS:

Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

Kanshaov Nazir Z.

Anesthesiologist and Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care № 7, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: nazir_07@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1995-6171, SPIN: 4451-5972

Kryukova Anna E.

Anesthesiologist and Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care № 7, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: anechka5a@mail.ru, ORCID: 0009-0001-4972-0100

Leyderman Ilya N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: inl230970@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8519-7145, SPIN: 7118-6680

Marichev Alexandr O.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Clinic, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 7, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: doc@amarichev.ru, ORCID: 0000-0002-7753-118X, SPIN: 6104-6270



Сравнительная оценка исходных значений комбинации биомаркеров при раннем прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом

С. А. АНДРЕЙЧЕНКО^{1,2}, Д. О. ОВЧАРОВ^{1*}, К. В. ЯЦКОВ³, Г. Н. АРБОЛИШВИЛИ³, М. А. РАХМАНОВ², Т. В. КЛЫПА^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация

Поступила в редакцию 28.08.2025 г.; дата рецензирования 24.09.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Раннее выявление больных с высоким риском смерти при сепсисе позволяет оптимизировать проводимую интенсивную терапию.

Целью исследования стала сравнительная оценка прогностической значимости различных лабораторных показателей и их комбинаций при прогнозировании летального исхода у пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. Мы проанализировали медицинские карты 280 больных с диагнозом «сепсис». Уровни более 50 лабораторных показателей оценивались при поступлении в группы выживших и умерших в процессе лечения пациентов. Оценку дискриминационных способностей выявленных лабораторных предикторов проводили с помощью ROC-анализа. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана – Майера.

Результаты. Среди изученных больных летальность составила 50%. Различия между группами выживших и умерших пациентов выявлены по уровням мочевины, общего белка, альбумина, лактата, pH, числу тромбоцитов и нейтрофилов. Наименьший уровень α ($p < 0,001$) был обнаружен для отношения мочевины к креатинину и лактата к альбумину. На основании этого был рассчитан и проанализирован интегральный биомаркер, состоящий из произведения этих двух параметров. Его значения также отличались между группами и составили 3,9 (2,9–6,8) и 9,8 (4,8–18,8) в группе выживших и умерших пациентов, соответственно ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа оптимальный порог отсечения для нашего предиктора, разделявший выживших и умерших пациентов, составил 6,6 с AUC 0,758 (95% ДИ 0,693–0,813), чувствительностью 67% и специфичностью 75%, превосходящими аналогичные показатели для шкалы APACHE II. Также выявлено трехкратное превышение медианы выживаемости у больных с низким уровнем предложенного нами предиктора по сравнению с подгруппой пациентов с высоким уровнем (23 дня и 8 дней соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Интегральный показатель на основе плазменных уровней мочевины, креатинина, лактата и альбумина является простым и доступным биомаркером для раннего прогнозирования летальности у пациентов с сепсисом.

Ключевые слова: биомаркер, прогноз, сепсис, летальность, ОРИТ

Для цитирования: Андрейченко С. А., Овчаров Д. О., Яцков К. В., Арболишвили Г. Н., Рахманов М. А., Клыпа Т. В. Сравнительная оценка исходных значений комбинации биомаркеров при раннем прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 58–66. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-58-66>.

Comparative assessment of baseline values of biomarker combinations in early prediction of mortality in patients with sepsis

SERGEY A. ANDREYCHENKO^{1,2}, DMITRY O. OVCHAROV^{1*}, KONSTANTIN V. YATSKOV³, GEORGY N. ARBOLISHVILI³, MAXIM A. RAKHMANOV², TATYANA V. KLYPA^{1,2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Research Center «Hospital 52 of the Moscow Department of Health», Moscow, Russian Federation

Received 28.08.2025; review date 24.09.2025

ABSTRACT

Introduction. Early detection of patients with a high risk of death in sepsis makes it possible to optimize intensive care.

The objective of the study was to perform a comparative assessment of the prognostic values of various laboratory indicators and their combinations in predicting mortality in patients with sepsis.

Materials and methods. We analyzed the medical records of 280 patients diagnosed with sepsis. Levels of more than 50 laboratory parameters were assessed upon admission in groups of patients who survived and those who died during treatment. The discriminatory abilities of the identified laboratory predictors were assessed using ROC analysis. The Kaplan–Meier method was used to assess survival.

Results. Among the studied patients, the mortality rate was 50%. Differences between the groups of surviving and deceased patients were identified according to levels of urea, total protein, albumin, lactate, pH, platelet and neutrophil count. The lowest level α ($p < 0.001$) was found for the ratio of urea to creatinine and lactate to albumin. Based on this, an integral biomarker consisting of the product of these two parameters was calculated and analyzed. Its values also differed between groups and amounted to 3.9 (2.9–6.8) and 9.8 (4.8–18.8) in the group of surviving and deceased patients, respectively ($p < 0.001$). When performing ROC analysis, the optimal cut-off point for our predictor, separating survivors from deceased patients, was 6.6 with an AUC of 0.758 (95% CI 0.693–0.813), with a sensitivity of 67% and specificity of 75%, exceeding similar indicators for the APACHE II scale. We also found that patients with low levels of our proposed predictor had a threefold increase in median survival compared to the subgroup of patients with high levels (23 days and 8 days, respectively; $p < 0.001$).

Conclusion. An integrated indicator based on plasma levels of urea, creatinine, lactate, and albumin is a simple and accessible biomarker for early prediction of mortality in patients with sepsis.

Keywords: biomarker, prognosis, sepsis, mortality, ICU

For citation: Andreychenko S. A., Ovcharov D. O., Yatskov K. V., Arbolishvili G. N., Rakhmanov M. A., Klypa T. V. Comparative assessment of baseline values of biomarker combinations in early prediction of mortality in patients with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-58-66>.

* Для корреспонденции:
Дмитрий Олегович Овчаров
E-mail: odo1306@inbox.ru

* Correspondence:
Dmitry O. Ovcharov
E-mail: odo1306@inbox.ru

Введение

Сепсис представляет собой патологическую реакцию организма на генерализованную инфекцию микробной этиологии, приводящую к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, сепсис является непосредственной причиной каждого пятого случая смерти в мире [25]. Это обусловлено не только трудностями диагностики вследствие многовариантного течения сепсиса различной этиологии, локализации и стадии заболевания, на которой пациенты поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [31], но и скоростью формирования и прогрессии органной дисфункции [14]. Все это подчеркивает важность раннего выявления пациентов с высоким риском летального исхода для оптимизации комплекса проводимой интенсивной терапии.

Комбинации различных шкал оценки тяжести состояния и биомаркеров все чаще используются для прогнозирования исхода лечения и/или стратификации риска исследуемого вмешательства [6]. «Золотым стандартом» оценки выраженности ПОН и прогнозирования вероятности смерти при сепсисе является шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) на основе 6 простых клинико-лабораторных показателей [27]. При этом не прекращается постоянный поиск и изучение новых биомаркеров, способных улучшить текущий предиктивный анализ у пациентов с генерализованной инфекцией. Однако отсутствие четко определенных референсных значений, финансовые затраты, связанные с всесторонним изучением новых биомаркеров, а также сложность и ограниченная доступность рутинного применения являются препятствием для их широкого внедрения в клиническую практику [5].

За последние годы комплекс перспективных прогностических инструментов пополнился такими комбинированными лабораторными индексами, как соотношение сывороточных уровней С-реактивного белка и альбумина (СРБАС) [21], нейтрофилов и лимфоцитов (НЛС) [10], альбумина и креатинина (АКС) [12], мочевины и креатинина (ОМК) [11], лактата и альбумина (ЛАС) [15]. Несмотря на широкую вариативность предиктивных возможностей этих показателей, их дискриминационные способности при прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом, как правило, превышают таковые по сравнению с изолированным использованием от-

дельных биомаркеров. Помимо этого, очевидны их преимущества в виде высокой воспроизводимости и возможности прикроватного применения.

Целью нашего исследования стала сравнительная оценка прогностической значимости различных лабораторных показателей и их комбинаций при прогнозировании летального исхода у пациентов с сепсисом.

Материалы и методы

Мы провели многоцентровое наблюдательное когортное исследование на базе ОРИТ трех клинических больниц города Москвы. Проанализированы медицинские карты 280 пациентов, госпитализированных с сепсисом в период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2024 г. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, установленный диагноз «сепсис». **Критерии исключения:** генерализованная инфекция без ПОН, повторное поступление в ОРИТ с сепсисом в течение одной госпитализации, отсутствие более 50% исследуемых клинико-лабораторных данных. В связи с ретроспективным характером исследования одобрение локальными этическими комитетами не требовалось.

Совокупность собранных данных включала базовую демографическую информацию, клиническую оценку тяжести состояния (шкала комы Глазго (ШКГ), SOFA и APACHE II), выраженность сопутствующей патологии (индекс коморбидности M. Charlson), лабораторные исследования (показатели гемограммы, коагулограммы, биохимического и бактериологического анализов, а также газов крови), потребность в замещении функции органов (частота искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вазопрессорной поддержки и заместительной почечной терапии).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0 («IBM Corporation», США). Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). Межгрупповые сравнения проводили при помощи U-критерия Манна – Уитни либо критерия χ^2 . Оценку дискриминационных способностей выявленных лабораторных предикторов проводили с помощью ROC-анализа с определением пороговых значений (cut off) и площади под кривой (AUC). Для описания кумулятивной вероятности смерти и медианного времени выживания использовали кривые Каплана – Майера. Нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

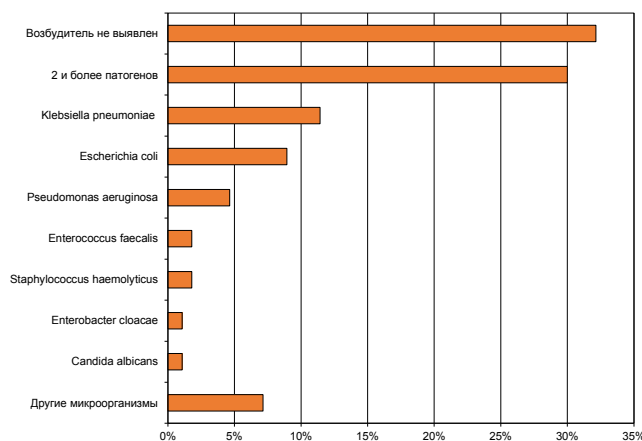


Рис. 1. Данные микробиологического мониторинга при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии

Fig. 1. Microbiological monitoring data upon admission to the intensive care unit

Результаты

Возраст больных варьировал от 19 до 93 лет со средним значением 66 лет. В гендерной структуре преобладали пациенты мужского пола (56,4% от всех больных).

В результате микробиологического мониторинга микробный патоген при поступлении был выявлен лишь у 67,9% пациентов. При этом 30% больных имели ко-инфекцию. Среди выделенных микроорганизмов преобладали *Klebsiella pneumoniae* (11,4%), *Escherichia coli* (8,9%) и *Pseudomonas aeruginosa* (4,6%) (рис. 1).

Для выявления клинико-лабораторных предикторов смертельного исхода все пациенты были разделены на две группы: выживших (выписанных из больницы/переведенных из ОРИТ в профильные отделения) и умерших в процессе лечения (табл. 1).

Среди изученных нами больных летальность составила 50%. При сравнении двух групп умершие пациенты отличались более пожилым возрастом, большей тяжестью состояния по ШКТ, SOFA, APACHE II и индексу коморбидности M. Charlson, большей частотой онкопатологии, а также потребностью в проведении вазопрессорной поддержки, ИВЛ и заместительной почечной терапии. Лабораторные различия между группами были обнаружены по числу тромбоцитов и нейтрофилов, уровням мочевины, общего белка, лактата, альбумина и pH.

Помимо сравнения указанных лабораторных показателей в группах выживших и умерших в процессе лечения пациентов мы провели оценку комбинированных расчетных индексов. При этом наименьший уровень α ($p < 0,001$) среди статистически значимо отличающихся между группами параметров был выявлен для отношения мочевины к креатинину (ОМК) и лактат-альбуминовому соотношению (ЛАС), в связи с чем мы объединили эти два расчетных индекса в один, перемножив их. Значения получившегося нового показателя, рассчитанного как отношение произведения сывороточных

уровней лактата и мочевины к произведению альбумина и креатинина (для упрощения сокращенного в виде аббревиатуры «ПОЛОМКА» – показатель на основе лактата, отношения мочевины к креатинину и альбумина), также отличались между группами и составили 3,9 (2,9–6,8) в группе выживших пациентов и 9,8 (4,8–18,8) в группе умерших ($p < 0,001$) (табл. 2).

Для оценки качества выявленных лабораторных предикторов летальности и сравнения их с традиционными прогностическими шкалами тяжести пациентов с сепсисом был проведен ROC-анализ (рис. 2).

Из всех проанализированных нами предикторов наибольшей дискриминационной способностью обладали шкала APACHE II (AUC 0,712 [95% ДИ 0,652–0,772]) и рассчитанный интегральный индекс ПОЛОМКА (AUC 0,758 [95% ДИ 0,693–0,813]). При этом оптимальный порог отсечения, разделявший выживших и умерших пациентов, для APACHE II составил 23 балла с чувствительностью 59% и специфичностью 73%, а для ПОЛОМКА – 6,6 с чувствительностью 67% и специфичностью 75%.

Далее, на основе установленного порогового уровня расчетного биомаркера ПОЛОМКА, все пациенты были разделены на подгруппы с низким ($< 6,6$) и высоким ($> 6,6$) значением этого показателя. Проведенный анализ выживаемости по методу Каплана – Майера продемонстрировал существенные различия между подгруппами. У больных с высоким уровнем ПОЛОМКА медиана выживаемости составила 8 дней, что было значительно короче, чем в группе с низким уровнем, где аналогичный период составил 23 дня ($p < 0,001$). При этом различие между подгруппами больных сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3).

Обсуждение

Поиск перспективных биомаркеров сепсиса, то есть объективно измеряемых индикаторов генерализованной инфекции, вызывающей органную дисфункцию, остается непростой задачей [2]. Современные подходы к созданию упрощенных предиктивных клинико-лабораторных моделей на основе использования электронных массивов данных и машинного обучения позволяют выявлять комбинации легкодоступных биомаркеров, демонстрирующих высокую дискриминационную способность, не уступающую традиционным прогностическим инструментам, при этом обеспечивая возможность более быстрого принятия клинических решений [9].

Показатель НЛС, рассчитываемый как отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в периферической крови, является одним из высокоэффективных прогностических лабораторных параметров. Он объединяет врожденный иммунитет (отражением которого являются нейтрофилы) и адаптивный иммунный ответ (представленный лимфоцитами) [28]. Повышение значений НЛС одновременно отражает гипервоспаление и

Таблица 1. Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные показатели умерших и выживших пациентов с сепсисом

Table 1. Clinical, demographic, and laboratory-instrumental parameters of deceased and surviving patients with sepsis

Параметр	Выжили (n = 140)	Умерли (n = 140)	p
Возраст, годы	64 (55–73)	71 (59–78)	< 0,001
Соотношение мужчины/женщины	74/66	84/56	0,228
Продолжительность лечения в ОРИТ, дней	6 (3–12)	7 (2–15)	0,812
ШКГ, баллы	15 (15–15)	15 (12–15)	< 0,001
SOFA, баллы	6 (4–8)	8 (6–11)	< 0,001
APACHE II, баллы	19 (16–24)	25 (20–29)	< 0,001
Индекс коморбидности M.Charlson, баллы	6 (4–9)	9 (6–12)	< 0,001
Частота онкопатологии, n (%)	76 (54,3%)	95 (67,9%)	0,020
Гемоглобин, г/л	96 (81–120)	91 (74–111)	0,051
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,7 (3,1–17,5)	11,0 (2,1–16,1)	0,714
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	165 (68–251)	126 (38–226)	0,037
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	8,95 (2,72–15,48)	6,30 (0,11–12,91)	0,024
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,84 (0,31–1,49)	0,61 (0,20–1,16)	0,151
Креатинин, мкмоль/л	129,5 (76,9–192,5)	140,9 (85,6–226,0)	0,285
Мочевина, ммоль/л	9,8 (5,7–15,9)	13,8 (8,0–20,0)	< 0,001
Натрий, ммоль/л	135 (132–139)	134 (130–138)	0,075
Калий, ммоль/л	4,0 (3,4–4,5)	4,2 (3,6–4,7)	0,059
Глюкоза, ммоль/л	7,0 (5,6–9,4)	8,2 (5,8–10,9)	0,142
АСТ, ед/л	24 (14–61)	31 (17–66)	0,206
АЛТ, ед/л	21 (13–48)	24 (13–49)	0,634
Общий билирубин, мкмоль/л	15,3 (9,9–26,3)	17,0 (11,4–30,0)	0,250
Прокальцитонин, нг/мл	4,01 (0,86–12,10)	3,90 (0,93–10,85)	0,717
СРБ, мг/л	172,5 (102,7–248,5)	168,1 (107,3–253,9)	0,978
АЧТВ, сек	33,0 (29,0–40,1)	33,9 (29,0–42,1)	0,416
МНО	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,2–1,7)	0,083
Фибриноген, г/л	4,2 (2,9–5,6)	4,0 (2,8–4,9)	0,127
Общий белок, г/л	54 (46–63)	51 (44–57)	0,009
Альбумин, г/л	29 (26–33)	27 (24–30)	< 0,001
Лактат, ммоль/л	1,6 (1,1–2,7)	2,8 (1,7–4,3)	< 0,001
pH	7,39 (7,33–7,46)	7,37 (7,29–7,43)	0,002
Частота ИВЛ, n (%)	44 (31,4%)	140 (100%)	< 0,001
Частота заместительной почечной терапии, n (%)	42 (30,0%)	102 (72,9%)	< 0,001
Частота вазопрессорной поддержки, n (%)	100 (71,4%)	140 (100%)	< 0,001

Таблица 2. Сравнение расчетных лабораторных индексов умерших и выживших пациентов с сепсисом

Table 2. Comparison of calculated laboratory indices in deceased and surviving patients with sepsis

Параметр	Выжили (n = 140)	Умерли (n = 140)	p
АКС	0,237 (0,156–0,362)	0,191 (0,110–0,313)	0,034
НЛС	9,42 (4,90–15,83)	8,08 (0,55–19,27)	0,102
СРБАС	6,0 (3,3–9,4)	6,4 (4,0–10,2)	0,174
ОМК	70,0 (51,8–96,8)	92,2 (68,2–127,6)	< 0,001
ЛАС	0,05 (0,04–0,09)	0,10 (0,06–0,19)	< 0,001
ПОЛОМКА	3,9 (2,9–6,8)	9,8 (4,8–18,8)	< 0,001

Примечание: АКС – альбумин-креатининовое соотношение; НЛС – нейтрофил-лимфоцитарное соотношение; СРБАС – С-реактивный белок-альбуминовое соотношение; ОМК – отношение сывороточных уровней мочевины к креатинину; ЛАС – лактат-альбуминовое соотношение; ПОЛОМКА – показатель на основе лактата, отношения мочевины к креатинину и альбумина.

иммуносупрессию, которые могут наблюдаться уже в первые часы после воздействия инфекционного патогена, то есть гораздо раньше, чем повысятся другие воспалительные маркеры [7]. Ряд исследований у пациентов с генерализованной инфекцией де-

монстрирует прямую корреляционную взаимосвязь между уровнями НЛС при поступлении в ОРИТ и тяжестью органной дисфункции [22], а также риском повторной госпитализации [24]. Результаты метаанализа Z. Huang et al. (2020) [13] также

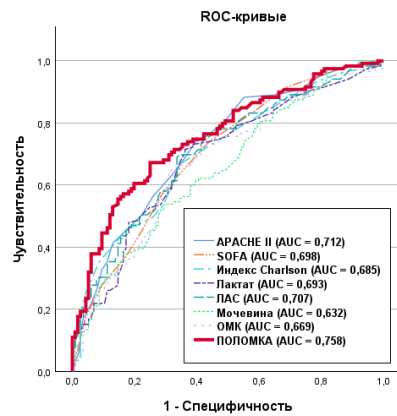


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых выявленных ранних клинико-лабораторных предикторов летальности пациентов с сепсисом
Fig. 2. Comparison of ROC curves for identified early clinical and laboratory predictors of mortality in patients with sepsis

подтверждают ассоциацию повышенных уровней НЛС с риском летального исхода при сепсисе. Сравнительный анализ предиктивной значимости нескольких лабораторных биомаркеров (НЛС, прокальцитонина, СРБ, лактата, общего числа лейкоцитов и нейтрофилов) в гетерогенной популяции больных с сепсисом, проведенный в исследовании T. Zhou et al. (2021) [32], продемонстрировал низкую клиническую надежность НЛС, уступающую по дискриминационной способности традиционным прогностическим инструментам.

Еще одним перспективным интегральным биомаркером является СРБАС. Предиктивная модель на его основе продемонстрировала высокую точность прогнозирования общей выживаемости у пациентов с сепсисом [33]. E. Çakır et al. (2022) также подтвердили, что частное значений СРБ и альбумина является более эффективным предиктором летальности у пациентов с сепсисом, чем каждый из этих показателей в отдельности [8]. СРБ является высокочувствительным маркером воспаления, уровень которого быстро повышается при сепсисе, в то время как концентрация альбумина, напротив, снижается вследствие прогрессирующих метаболических нарушений, включающих гиперкатаболизм и дефицит нутриентов. Таким образом, воспалительный процесс поддерживает нутритивную недостаточность, а гипоальбуминемия, в свою очередь, способствует дальнейшей генерализации инфекции. При этом, являясь неспецифическим белком острой фазы воспаления, СРБ не подходит для изолированного использования при сепсисе [29], а его низкая прогностическая ценность может ограничивать диагностическую эффективность основанных на нем интегральных лабораторных индексов [26].

В качестве потенциального биомаркера в последние годы внимание исследователей также привлекает АКС. Как уже упоминалось ранее, гипоальбуминемия во время сепсиса сигнализирует о степени выраженности инфекционного процесса. В свою очередь, уровень креатинина отражает почечную

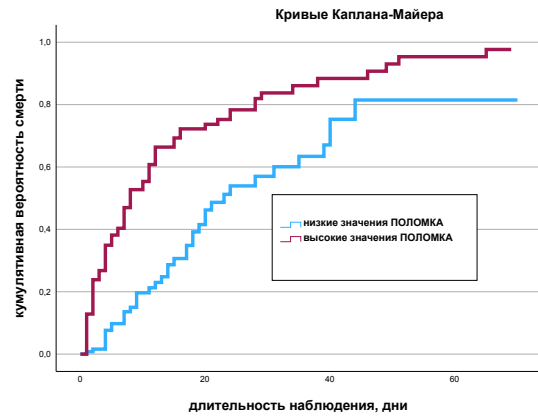


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера в зависимости от уровня ПОЛОМКА
Fig. 3. Kaplan – Meier survival curves depending on the POLOMKA level

дисфункцию, часто наблюдающуюся у пациентов с генерализованной инфекцией. В исследовании W. Lin et al. (2024) [19] было установлено, что АКС является независимым фактором риска летальности в ОРИТ, а его повышенные значения достоверно связаны со снижением риска смерти.

Рассчитанный нами интегральный показатель на основе отношения произведения сыровоточных уровней лактата и ОМК к альбумину также может иметь определенный патофизиологический и клинический смысл у пациентов с сепсисом в контексте отражения степени выраженности метаболических нарушений и общей тяжести состояния.

В условиях генерализованной инфекции лактат в значительных количествах синтезируется под воздействием воспалительных медиаторов и катехоламинов при преобладании анаэробного гликолиза [4]. При этом молочная кислота выступает не только в роли биомаркера тканевой гипоперфузии и нарушения митохондриального метаболизма, но и играет важную роль в передаче клеточных сигналов, проявляя антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [18]. По данным A. Kumrawat et al. (2024), уровни лактата у пациентов в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ сами по себе могут являться предикторами летальности, обладая более высокой прогностической ценностью, чем балльные оценки по шкалам SOFA и APACHE II [17].

Сывороточные уровни мочевины и креатинина, в свою очередь, отражают совокупность процессов катаболического распада белка и снижения почечной перфузии на фоне гиповолемии [20]. По данным метаанализа M. C. Paulus et al. (2025) [23], показатель ОМК у пациентов в ОРИТ обратно коррелирует с площадью поперечного сечения мышц и ассоциирован с продолжительностью лечения. ОМК также является независимым предиктором внутрибольничной летальности у больных с сепсисом [11].

Молекулы альбумина, обладая противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, являются важными транспортерами ряда бактериальных

патогенов и лекарственных средств, а также участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия [3]. Генерализованная инфекция зачастую сопровождается нарушением белково-синтетической функции печени, протеинурией, нутритивной недостаточностью и гиперкатаболизмом, что приводит к дисбалансу между скоростью синтеза альбумина и его деградацией [16]. В результате, концентрация сывороточного альбумина у пациентов с сепсисом является независимым фактором риска летального исхода [30].

Исходя из вышеизложенного, мы предполагаем, что одновременное повышение сывороточных уровней лактата и мочевины на фоне снижения креатинина и гипоальбуминемии в большей степени свидетельствует о степени нарушения метаболизма и тяжести течения сепсиса, чем каждый из этих показателей в отдельности.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, в текущей работе были проанализированы лишь исходные уровни биомаркеров при поступлении в ОРИТ. Однако на предиктивную эффективность любого лабораторного показателя, помимо динамики течения основного заболевания и стадии инфекционного процесса, оказывает влияние характер проводимой терапии, включающей заместительные трансфузии и экстракорпоральные методы детоксикации. В связи с этим проведение последовательного мониторинга на протяжении всего времени пребывания в больнице может обеспечить более полное понимание роли изученных

нами лабораторных предикторов. Во-вторых, более половины больных в нашем исследовании страдали онкологическими заболеваниями (в том числе гемобластозами), что могло оказать существенное влияние на прогностическое значение показателей гемограммы и количественное соотношение различных видов лейкоцитов. Тем не менее, подобное ограничение позволило выделить наиболее информативные лабораторные предикторы летальности при сепсисе, релевантные для гетерогенной популяции больных, в том числе предложенный нами интегральный биомаркер, объединяющий проявления двух ведущих патогенетических звеньев сепсиса: метаболического и органного. Однако истинная предиктивная способность интегрального показателя на основе плазменных уровней мочевины, креатинина, лактата и альбумина требует валидации в дополнительных исследованиях.

Вывод

Показатель, основанный на соотношении произведения лактата и мочевины к произведению альбумина и креатинина («ПОЛОМКА»), при прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом является одним из наиболее ценных лабораторных маркеров. Отражая сочетание тканевой гипоперфузии, гиперкатаболизма, нарушения синтетической функции печени и нутритивной недостаточности, он позволяет комплексно оценить выраженность метаболических нарушений и органной дисфункции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors states that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С. Ф., Горобец Е. С., Гусаров В. Г. и др. Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 81–109. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109>.
2. Дон Е. С., Тарасов А. В., Эпштейн О. И., Тарасов С. А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 52–59. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.
3. Кулабухов В. В., Конкин А. А., Утев М. Д. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 56–64. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64>.
4. Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Современный взгляд на традиционные маркеры при сепсисе // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 61–69. <http://doi.org/10.35266/2949-3447-2023-4-9>.
5. Ahuja N., Mishra A., Gupta R., Ray S. Biomarkers in sepsis – looking for the Holy Grail or chasing a mirage! // World Journal of Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 188–203. <http://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i4.188>.

REFERENCES

1. Bagnenko S. F., Gorobets E. S., Gusarov V. G. et al. Clinical Guidelines “Sepsis (in adults)”. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 81–109. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109>.
2. Don E. S., Tarasov A. V., Epstein O. I., Tarasov S. A. Biomarkers in Medicine: Search, Selection, Study, and Validation. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 52–59. (In Russ.). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>.
3. Kulabukhov V. V., Konkin A. A., Utev M. D. Albumin Solution in the Modern Concept of Infusion Therapy – Is the Story Continuing? *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 56–64. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64>.
4. Naumova L. A., Yallyev M. B. A Modern Look at Traditional Markers in Sepsis. *Vestnik SurGU. Meditsina*, 2023, vol. 16, no. 4, pp. 61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2023-4-9>.
5. Ahuja N., Mishra A., Gupta R., Ray S. Biomarkers in sepsis – looking for the Holy Grail or chasing a mirage! *World Journal of Critical Care Medicine*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 188–203. <http://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i4.188>.

6. Barichello T., Generoso J. S., Singer M. et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis — a narrative review // *Critical Care*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 14. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>.
7. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3636. <http://doi.org/10.3390/ijms23073636>.
8. Çakır E., Özkoçak Turan I. Which parameter is the most effective predictor of poor outcomes in sepsis: C-reactive protein, albumin, or C-reactive protein/albumin ratio? // *Journal of Clinical Practice and Research*. – 2022. – Vol. 44, № 3. – P. 334–338. <http://doi.org/10.14744/etd.2021.20737>.
9. Chung J., Ahn J., Ryu J. A. Beyond SOFA and APACHE II, novel risk stratification models using readily available biomarkers in critical care // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15, № 9. – P. 1122. <http://doi.org/10.3390/diagnostics15091122>.
10. Drăgoescu A. N., Pădureanu V., Stănculescu A. D. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) – a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU // *Biomedicine*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 75. <http://doi.org/10.3390/biomedicine10010075>.
11. Han D., Zhang L., Zheng S. et al. Prognostic value of blood urea nitrogen/creatinine ratio for septic shock: an analysis of the MIMIC-III clinical database // *BioMed Research International*. – 2021. – 5595042. <http://doi.org/10.1155/2021/5595042>.
12. Hu Z., Song C., Zhang J. Elevated serum albumin-to-creatinine ratio as a protective factor on clinical outcomes among critically ill patients with sepsis: a retrospective study // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – 1436533. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1436533>.
13. Huang Z., Fu Z., Huang W., Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 641–647. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>.
14. Jedynak M., Siemiakowski A., Mroczko B. et al. Soluble TREM-1 serum level can early predict mortality of patients with sepsis, severe sepsis and septic shock // *Archives of Immunology and Therapy Experiment*. – 2018. – Vol. 66, № 4. – P. 299–306. <http://doi.org/10.1007/s00005-017-0499-x>.
15. Kabra R., Acharya S., Shukla S. et al. Serum lactate-albumin ratio: soothsayer for outcome in sepsis // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 3. – e36816. <http://doi.org/10.7759/cureus.36816>.
16. Kumar H. G., Kanakaraju K., Manikandan V. A. C. et al. The relationship between serum albumin levels and sepsis in patients admitted to a tertiary care center in India // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 4. – e59424. <http://doi.org/10.7759/cureus.59424>.
17. Kumrawat A., Gupta S., Dhillon H. S. et al. Prognostic value of admission lactate levels in critically ill patients: a comparative study with Sequential Organ Failure Assessment and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 10. – e71372. <http://doi.org/10.7759/cureus.71372>.
18. Li X., Yang Y., Zhang B. et al. Lactate metabolism in human health and disease // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 305. <http://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3>.
19. Lin W., Fu C., Miao J. et al. Association between the serum albumin-creatinine ratio and 28-day intensive care unit mortality among patients with sepsis: a multicenter retrospective cohort study // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – 1484370. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1484370>.
20. Markl-Le Levé A., Hillinger P., Woyke S. et al. The urea-creatinine ratio as marker of catabolism is affected by continuous renal replacement therapy // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15, № 11. – P. 1408. <http://doi.org/10.3390/diagnostics15111408>.
21. Park J. E., Chung K. S., Song J. H. et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 10. – P. 333. <http://doi.org/10.3390/jcm7100333>.
22. Pathania R., Gupta M., Jesrani G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as marker of organ dysfunction severity in patients with sepsis in the intensive care unit: an observational study // *Journal of Clinical and Scientific Research*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 35–39. http://doi.org/10.4103/jcsr.jcsr_259_22.
23. Paulus M. C., Melchers M., van Es A. et al. The urea-to-creatinine ratio as an emerging biomarker in critical care: a scoping review and meta-analysis // *Critical Care*. – 2025. – Vol. 29, № 1. – P. 175. <http://doi.org/10.1186/s13054-025-05396-6>.
24. Roldgaard M., Benfield T., Tingsgård S. Blood neutrophil to lymphocyte ratio is associated with 90-day mortality and 60-day readmission in Gram-negative bacteremia: a multi-center cohort study // *BMC Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 255. <http://doi.org/10.1186/s12879-024-09127-0>.
25. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
6. Barichello T., Generoso J. S., Singer M. et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis — a narrative review. *Critical Care*, 2022, vol. 26, no. 1, pp. 14. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>.
7. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 7, pp. 3636. <http://doi.org/10.3390/ijms23073636>.
8. Çakır E., Özkoçak Turan I. Which parameter is the most effective predictor of poor outcomes in sepsis: C-reactive protein, albumin, or C-reactive protein/albumin ratio? *Journal of Clinical Practice and Research*, 2022, vol. 44, no. 3, pp. 334–338. <http://doi.org/10.14744/etd.2021.20737>.
9. Chung J., Ahn J., Ryu J. A. Beyond SOFA and APACHE II, novel risk stratification models using readily available biomarkers in critical care. *Diagnostics*, 2025, vol. 15, no. 9, pp. 1122. <http://doi.org/10.3390/diagnostics15091122>.
10. Drăgoescu A. N., Pădureanu V., Stănculescu A. D. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) – a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU. *Biomedicine*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 75. <http://doi.org/10.3390/biomedicine10010075>.
11. Han D., Zhang L., Zheng S. et al. Prognostic value of blood urea nitrogen/creatinine ratio for septic shock: an analysis of the MIMIC-III clinical database. *BioMed Research International*, 2021, 5595042. <http://doi.org/10.1155/2021/5595042>.
12. Hu Z., Song C., Zhang J. Elevated serum albumin-to-creatinine ratio as a protective factor on clinical outcomes among critically ill patients with sepsis: a retrospective study. *Frontiers in Medicine*, 2024, vol. 11, 1436533. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1436533>.
13. Huang Z., Fu Z., Huang W., Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 2020, vol. 38, no. 3, pp. 641–647. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>.
14. Jedynak M., Siemiakowski A., Mroczko B. et al. Soluble TREM-1 serum level can early predict mortality of patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. *Archives of Immunology and Therapy Experiment*, 2018, vol. 66, no. 4, pp. 299–306. <http://doi.org/10.1007/s00005-017-0499-x>.
15. Kabra R., Acharya S., Shukla S. et al. Serum lactate-albumin ratio: soothsayer for outcome in sepsis. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 3, e36816. <http://doi.org/10.7759/cureus.36816>.
16. Kumar H. G., Kanakaraju K., Manikandan V. A. C. et al. The relationship between serum albumin levels and sepsis in patients admitted to a tertiary care center in India. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 4, e59424. <http://doi.org/10.7759/cureus.59424>.
17. Kumrawat A., Gupta S., Dhillon H. S. et al. Prognostic value of admission lactate levels in critically ill patients: a comparative study with Sequential Organ Failure Assessment and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 10, e71372. <http://doi.org/10.7759/cureus.71372>.
18. Li X., Yang Y., Zhang B. et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, vol. 7, no. 1, pp. 305. <http://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3>.
19. Lin W., Fu C., Miao J. et al. Association between the serum albumin-creatinine ratio and 28-day intensive care unit mortality among patients with sepsis: a multicenter retrospective cohort study. *Frontiers in Medicine*, 2024, vol. 11, 1484370. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1484370>.
20. Markl-Le Levé A., Hillinger P., Woyke S. et al. The urea-creatinine ratio as marker of catabolism is affected by continuous renal replacement therapy. *Diagnostics*, 2025, vol. 15, no. 11, pp. 1408. <http://doi.org/10.3390/diagnostics15111408>.
21. Park J. E., Chung K. S., Song J. H. et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, vol. 7, no. 10, pp. 333. <http://doi.org/10.3390/jcm7100333>.
22. Pathania R., Gupta M., Jesrani G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as marker of organ dysfunction severity in patients with sepsis in the intensive care unit: an observational study. *Journal of Clinical and Scientific Research*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 35–39. http://doi.org/10.4103/jcsr.jcsr_259_22.
23. Paulus M. C., Melchers M., van Es A. et al. The urea-to-creatinine ratio as an emerging biomarker in critical care: a scoping review and meta-analysis. *Critical Care*, 2025, vol. 29, no. 1, pp. 175. <http://doi.org/10.1186/s13054-025-05396-6>.
24. Roldgaard M., Benfield T., Tingsgård S. Blood neutrophil to lymphocyte ratio is associated with 90-day mortality and 60-day readmission in Gram-negative bacteremia: a multi-center cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 255. <http://doi.org/10.1186/s12879-024-09127-0>.
25. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).

26. Schupp T., Weidner K., Rusnak J. et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock // *Irish Journal of Medical Science*. – 2024. – Vol. 193, № 1. – P. 457–468. <http://doi.org/10.1007/s11845-023-03385-8>.
27. 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://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
28. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 464. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>.
29. Tian T., Wei B., Wang J. Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis // *BMC Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 81. <http://doi.org/10.1186/s12873-021-00477-5>.
30. Turcato G., Zabolli A., Sibilio S. et al. Albumin as a prognostic marker of 30-day mortality in septic patients admitted to the emergency department // *Internal and Emergency Medicine*. – 2023. – Vol. 18, № 8. – P. 2407–2417. <http://doi.org/10.1007/s11739-023-03387-5>.
31. Uffen J. W., Oosterheert J. J., Schweitzer V. A. et al. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 192–203. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.022>.
32. Zhou T., Zheng N., Li X. et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) among adult ICU patients in comparison to APACHE II score and conventional inflammatory markers: a multicenter retrospective cohort study // *BMC Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 24. <http://doi.org/10.1186/s12873-021-00418-2>.
33. Zhou X., Fu S., Wu Y. et al. C-reactive protein-to-albumin ratio as a biomarker in patients with sepsis: a novel LASSO-COX based prognostic nomogram // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 15309. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-42601-4>.
26. Schupp T., Weidner K., Rusnak J. et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. *Irish Journal of Medical Science*, 2024, vol. 193, no. 1, pp. 457–468. <http://doi.org/10.1007/s11845-023-03385-8>.
27. 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://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
28. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 464. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>.
29. Tian T., Wei B., Wang J. Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis. *BMC Emergency Medicine*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 81. <http://doi.org/10.1186/s12873-021-00477-5>.
30. Turcato G., Zabolli A., Sibilio S. et al. Albumin as a prognostic marker of 30-day mortality in septic patients admitted to the emergency department. *Internal and Emergency Medicine*, 2023, vol. 18, no. 8, pp. 2407–2417. <http://doi.org/10.1007/s11739-023-03387-5>.
31. Uffen J. W., Oosterheert J. J., Schweitzer V. A. et al. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 192–203. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.022>.
32. Zhou T., Zheng N., Li X. et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) among adult ICU patients in comparison to APACHE II score and conventional inflammatory markers: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Emergency Medicine*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 24. <http://doi.org/10.1186/s12873-021-00418-2>.
33. Zhou X., Fu S., Wu Y. et al. C-reactive protein-to-albumin ratio as a biomarker in patients with sepsis: a novel LASSO-COX based prognostic nomogram. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, no. 1, 15309. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-42601-4>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра анестезиологии и реаниматологии, 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

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

Андрейченко Сергей Александрович

канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, ФНКЦ ФМБА России, доцент кафедры Анестезиологии и реаниматологии, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: sergandletter@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3180-3805, SPIN: 3186-2493

Овчаров Дмитрий Олегович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: odo1306@inbox.ru, ORCID: 0009-0000-9373-4887

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, Russia, 115682

Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russia, 125371

Moscow Clinical Research Center “Hospital 52 of the Moscow Department of Health”, 3, Pexotnaya str., Moscow, Russia, 123182

Andreychenko Sergey A.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency.
E-mail: sergandletter@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3180-3805, SPIN: 3186-2493

Ovcharov Dmitry O.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Intensive Care, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency.
E-mail: odo1306@inbox.ru, ORCID: 0009-0000-9373-4887

Яцков Константин Владимирович

врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 8, ГБУ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».
E-mail: yatskovkv@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0003-0125-9068, Author ID: 579735

Арболишвили Георгий Нодаревич

канд. мед. наук, зам. главного врача по анестезиологии-реаниматологии, ГБУ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».
E-mail: ArbolishviliGN@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-2252-3975, AuthorID: 605200

Рахманов Максим Александрович

ординатор кафедры «Анестезиологии и реаниматологии» Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: maxrakhmanov@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3524-2698

Клыпа Татьяна Валерьевна

д-р мед. наук, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, ФНКЦ ФМБА России, зав. кафедрой Анестезиологии и реаниматологии, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: tvklypa@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2732-967X, SPIN: 2349-8980

Yatskov Konstantin V.

Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Intensive Care Unit № 8, Moscow Clinical Research Center "Hospital 52 of the Moscow Department of Health".
E-mail: yatskovkv@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0003-0125-9068, Author ID: 579735

Arbolishvili Georgy N.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Moscow Clinical Research Center "Hospital 52 of the Moscow Department of Health".
E-mail: ArbolishviliGN@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-2252-3975, AuthorID: 605200

Rakhmanov Maxim A.

Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency.
E-mail: maxrakhmanov@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3524-2698

Klypa Tatyana V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency.
E-mail: tvklypa@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2732-967X, SPIN: 2349-8980



Оценка эффективности экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном септическом шоке: проспективное интервенционное контролируемое исследование

С. В. МАСОЛИТИН^{1,2}, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{2*}, М. А. МАГОМЕДОВ^{1,2}, Е. М. ШИФМАН², И. Н. ТЮРИН², Б. З. БЕЛОЦЕРКОВСКИЙ², Л. А. ГРИШИНА¹, И. В. КОЛЕРОВА¹, А. О. БЫКОВ², А. В. МАРУХОВ³, М. В. ЗАХАРОВ³, Е. Т. АБДУЛЛИН⁴, М. А. ШАПКИН¹, Е. Ю. КАЛИНИН¹, Д. В. ЛОСЕВ¹

¹ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 04.06.2025 г.; дата рецензирования 18.10.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Выбор тактики экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) при септическом шоке, осложненным острым повреждением почек, остается нерешенной проблемой.

Цель – оценить эффективность различных подходов применения ЭКД при септическом шоке.

Материалы и методы. 1-я группа ($n = 34$): проводили консервативную терапию и гемодиализацию (CVVHDF) по неотложным показаниям. 2-я группа ($n = 35$): ранняя изолированная CVVHDF. 3-я группа ($n = 32$): комбинированная ЭКД (селективная плазмафильтрация и CVVHDF). Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей.

Результаты. Применение ранней комбинированной ЭКД в составе интенсивной терапии к 3-м суткам обеспечило статистически значимо лучшую стабилизацию среднего артериального давления – в 37,7% случаев ($p = 0,001$) – по сравнению с изолированной ЭКД в раннем (18,3%, $p = 0,042$) и отсроченном периоде (12,8%, $p = 0,016$). к 3 суткам снизить тяжесть органной дисфункции ($p = 0,002$) по сравнению с 5 сутками ранней изолированной ЭКД ($p = 0,021$). Время госпитализации в ОРИТ и в стационаре составило 10,5 [6,7; 15] и 21 [18; 25] суток соответственно, по сравнению с изолированной ЭКД в раннем периоде – 15 [9,5; 20] и 24 [17,5; 27,5] суток ($p = 0,054$ и $p = 0,267$), и отсроченном периоде – 21 [13,2; 26] и 27,5 [22; 41] суток ($p = 0,001$ и $p = 0,001$). Летальность в группе составила 28,1% по сравнению с 42,9% при ранней изолированной ЭКД ($p = 0,112$) и 58,7% в отсроченном периоде ($p = 0,012$).

Выводы. Комбинированная ЭКД в составе интенсивной терапии позволяет добиться скорейшей стабилизации гемодинамики, улучшения общего состояния пациентов и исходов заболевания.

Ключевые слова: септический шок, экстракорпоральная детоксикация, селективная плазмафильтрация

Для цитирования: Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Магомедов М. А., Шифман Е. М., Тюрин И. Н., Белоцерковский Б. З., Гришина Л. А., Колерова И. В., Быков А. О., Марухов А. В., Захаров М. В., Абдуллин Е. Т., Шапкин М. А., Калинин Е. Ю., Лосев Д. В. Оценка эффективности экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном септическом шоке: проспективное интервенционное контролируемое исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 67–79. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-67-79>.

Evaluation of the efficacy of extracorporeal blood purification in abdominal septic shock: a prospective interventional controlled study

SERGEY V. MASOLITIN^{1,2}, DENIS N. PROTSENKO^{2*}, MARAT A. MAGOMEDOV^{1,2}, EFIM M. SHIFMAN², IGOR N. TYURIN², BORIS Z. BELOTSERKOVSKIY², LYUDMILA A. GRISHINA¹, IRINA V. KOLEROVA¹, ANDREY O. BYKOV², ARTEM V. MARUKHOV³, MIKHAIL V. ZAKHAROV³, EVGENY T. ABDULLIN⁴, MIKHAIL A. SHAPKIN¹, EVGENY Yu. KALININ¹, DANIIL V. LOSEV¹

¹ Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E. I. Chazov, Moscow, Russian Federation

Received 04.06.2025; review date 18.10.2025

ABSTRACT

Introduction. The choice of extracorporeal blood purification (EBP) tactics for septic shock (SS) complicated by acute kidney injury (AKI) remains an unresolved clinical problem.

The objective was to evaluate the effectiveness of various EBP approaches in SS management.

Materials and methods. Three groups were included in the study: group 1 ($n = 34$) received conservative therapy and hemodiafiltration (CVVHDF) for urgent indications; group 2 ($n = 35$) received early isolated CVVHDF; group 3 ($n = 32$) received early combined EBP (selective plasmapheresis with CVVHDF). We conducted a comparative analysis of clinical and laboratory parameters.

Results. Application of early combined EBP as part of intensive therapy by day 3 provided a significantly better stabilization of mean arterial pressure – in 37.7% of cases ($p = 0.001$) – compared to isolated EBP in the early (18.3%, $p = 0.042$) and delayed periods (12.8%, $p = 0.016$); reduced organ dysfunction severity ($p = 0.002$) compared to day 5 outcomes with early isolated EBP ($p = 0.021$). ICU and hospital stays were 10.5 (6.7; 15) and 21 (18; 25) days respectively, versus 15 (9.5; 20) and 24 (17.5; 27.5) days for early isolated EBP ($p = 0.054$ and $p = 0.267$), and 21 (13.2; 26) and 27.5 (22; 41) days for delayed EBP ($p = 0.001$ for both). Mortality was 28.1% in the combined group versus 42.9% for early isolated EBP ($p = 0.112$) and 58.7% for delayed EBP ($p = 0.012$).

Conclusions. Combined EBP as part of intensive therapy enables faster hemodynamic stabilization, improves patients' clinical status, and leads to better disease outcomes.

Keywords: septic shock, extracorporeal blood purification, selective plasmapheresis

For citation: Masolitin S. V., Protsenko D. N., Magomedov M. A., Shifman E. M., Tyurin I. N., Belotserkovskiy B. Z., Grishina L. A., Kolerova I. V., Bykov A. O., Marukhov A. V., Zakharov M. V., Abdullin E. T., Shapkin M. A., Kalinin E. Yu., Losev D. V. Evaluation of the efficacy of extracorporeal blood purification in abdominal septic shock: a prospective interventional controlled study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 67–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-67-79>.

* Для корреспонденции:

Денис Николаевич Проценко
E-mail: drprotsenko@me.com

* Correspondence:

Denis N. Protsenko
E-mail: drprotsenko@me.com

Введение

Сепсис остается ведущим патологическим состоянием с крайне высокой летальностью, которая не имеет тенденции к снижению [9, 34]. В 18–46% случаев течение сепсиса осложняется развитием острого повреждения почек, что, согласно данным литературы, сопровождается увеличением летальности до 85% [25, 28]. Несмотря на успехи в лечении сепсиса, даже своевременно начатая терапия не всегда позволяет предотвратить развитие летального исхода, что требует поиска новых альтернативных решений. Одним из перспективных и патогенетически обоснованных направлений считают методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД), применение которых направлено на снижение системного воспаления и уремического синдрома [1, 4, 6, 37]. Среди многообразия методов отдельного внимания заслуживают комбинированные методы ЭКД, клиническая эффективность которых основана на сочетании различных принципов элиминации субклеточных структур и медиаторов воспаления, которые продемонстрировали высокую эффективность в стабилизации гемодинамических параметров, улучшении общего состояния и выживаемости пациентов [5, 23, 31].

На наш взгляд, особенно перспективными выглядят методы детоксикации, основанные на фракционном разделении и удалении плазмы, в зависимости от поставленных задач и молекулярной массы предполагаемых патогенов (низко, средне и высокомолекулярные вещества) – комбинированная плазмофильтрация с адсорбцией (CPFA – Coupled Plasma Filtration and Adsorption), двойной селективный плазмаферез (DFPP – Double Filtration Plasmapheresis) и селективная плазмофильтрация (SEPET – Selective Plasma Exchange Therapy). Стоит отметить, что в настоящее время основными областями применения данных процедур являются патологии, связанные с нарушениями обмена веществ, трансплантацией органов, ревматическими заболеваниями, неврологическими расстройствами, дерматологическими заболеваниями [26, 35], а также острая печеночная недостаточность [8, 14, 21]. Однако терапевтическая польза этих процедур при лечении сепсиса остается неясной, и для оценки их эффективности и безопасности необходимы дальнейшие исследования [13, 17, 20, 24].

Цель исследования – оценить параметры гемодинамики, тяжести состояния, длительности госпитализации и исходов заболевания у пациентов с абдоминальным септическим шоком, осложненным острым повреждением почек, на фоне применения различных тактик ЭКД.

Материалы и методы

В ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова проведено проспективное интервенционное исследование с включением 101 пациента с абдоминальным септическим шоком, осложненным острым повреждением почек. Исследование зарегистрировано в международном реестре ClinicalTrials.gov (номер NCT07121647, аббревиатура SPASS – Selective Plasmofiltration for Abdominal Septic Shock). Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 31.05.2016 г.).

Критерии включения: наличие клинико-лабораторной картины септического шока согласно Sepsis-3 [30, 32] и острого повреждения почек 1-й стадии по классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) [19].

Критерии не включения: терминальное состояние, активное внутреннее кровотечение, атоническая кома, выраженная сердечная недостаточность (ФВЛЖ < 25%), декомпенсированная печеночная недостаточность, масса тела < 20 кг, возраст младше 18 лет, беременность, а также наличие септического шока при отсутствии острого повреждения почек.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия или отклонение хода исследования от утвержденного протокола.

Исследование состояло из шести последовательных этапов:

I этап – это стандартный клинико-лабораторный мониторинг, включавший измерения гемодинамических и лабораторных показателей. В 1-е (до начала лечения), 2-е, 3-е, 5-е, 7-е и 10-е сутки определяли концентрацию цитокинов: интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО), а также концентрацию веществ средней и низкой молекулярной массы (ВСНММ) в сыворотке крови (Мг = 300–10 000 Да). Концентрацию ВСНММ и олигопептидов определяли методом прямой спектрометрии при длинах волн 230 нм и 290 нм, с дальнейшим расчетом путем интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой

экстинкций в данной области волн для каждой пробы. Формула определения уровня ВСНММ = $(E230 + E231 + E246 + E250 + E290) \times 4$ = интегральное значение (условные единицы) [3]. Для оценки тяжести полиорганной недостаточности использовали шкалу SOFA (ежедневно), а для прогнозирования риска неблагоприятного исхода – шкалу APACHE II (при поступлении). Стадию острого повреждения почек определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по формуле СКД-EPI 2021 с использованием концентрации цистатина-С в крови [16].

II этап – это проведение комплексной интенсивной терапии в соответствии с протоколами лечения сепсиса и септического шока [1].

III этап – распределение пациентов по группам. Пациенты, у которых в течение 12 часов после поступления в ОРИТ и санации хирургического очага не наблюдалось улучшения показателей кислотно-основного состояния ($pH \leq 7,2$, уровень лактата $\geq 2,0$ ммоль/л, дефицит оснований (BE, base excess) $\leq -2,0$ ммоль/л), при сохраняющейся или нарастающей потребности в поддержке катехоламинами и наличии признаков острого повреждения почек на фоне стандартной интенсивной терапии, были рандомизированы в три группы, в которых проводили методы ЭКД, отличные по срокам и модальности. Рандомизация осуществлялась методом случайных чисел.

1-я группа ($n = 34$): после включения в исследование продолжена консервативная терапия до появления стандартных (классических) показаний к ЗПТ – это уремия с повышением концентрации мочевины в крови > 40 ммоль/л; анурия или олигурия, рефрактерная к диуретикам; гиперкалиемия $> 6,5$ ммоль/л. Замещение функции почек проводили в режиме отсроченной изолированной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

2-я группа ($n = 35$): начата ранняя изолированная ПВВГДФ.

3-я группа ($n = 32$): перед началом ранней изолированной ПВВГДФ проводили селективную плазмафильтрацию. На одного пациента приходилось 4 процедуры (на 1-е, 2-е, 3-е и 5-е сутки).

IV этап – проведение экстракорпоральной детоксикации.

Во всех группах проводили ПВВГДФ в режиме постдилюции и гемофильтром AV1000S (площадь поверхности $1,8 \text{ м}^2$). Скорость кровотока – $150\text{--}200$ мл/мин. Доза заместительной почечной терапии – $30\text{--}40 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ (сумма объемов эффлюента и ультрафильтрата, скорректированная на массу тела пациента). Объем и скорость ультрафильтрации подбирали индивидуально. Продолжительность одной процедуры ПВВГДФ варьировала от 15 до 24 часов. Антикоагуляцию осуществляли нефракционированным гепарином: болюсом $30\text{--}50 \text{ МЕ/кг}$ в начале процедуры с последующей инфузией $10\text{--}20 \text{ МЕ}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$.

Проведение селективной плазмофильтрации в 3-й группе проводили с использованием плазмо-

сепараторов EVACLIO-EC-2C20 (Kawasumi, Япония). Скорость перфузии составляла 120 мл/мин . Замещение плазмы при проведении селективной плазмафильтрации осуществляли 20%-м раствором альбумина в объеме 200 мл , разведенным в изоволемическом растворе (ACCUSOL 4 К + 5000 мл). Общий объем замещения варьировал от 2 до 3 объемов циркулирующей плазмы. Антикоагуляцию проводили нефракционированным гепарином в дозе $1000\text{--}2000 \text{ ЕД/час}$, вводимым в артериальный сегмент магистралей перед плазма-сепаратором.

V этап – динамический клинико-лабораторный мониторинг осуществлялся ежедневно. Учет показателей 1-е, 2-е, 3-е, 5-е, 7-е и 10-е сутки пребывания в ОРИТ.

VI этап – статистическая обработка данных. Рандомизацию пациентов на группы осуществляли методом генерации случайных чисел, который выполнялся в программе Jamovi версии 2.6.24 с помощью встроенной функции R. Результаты представлены методами описательной статистики для числовых показателей и представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль), для показателей категориального типа – в виде n (%). Статистическую значимость отклонения выборочных распределений проверяли тестом Колмогорова – Смирнова. Для сравнения независимых групп применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим post-hoc анализом и поправкой Двасс – Стила – Кричлоу – Флигнера. Анализ динамики показателей в группах выполняли критерием Фридмана с post-hoc тестированием методом Дурбин – Коновера. Для проверки гипотезы о независимости категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Статистическая значимость была принята на уровне $0,05$. Для оценки прогностической значимости длительности вазопрессорной поддержки в отношении летального исхода была построена модель логистической регрессии. Качество классификации и дискриминационная способность модели оценивались с помощью ROC-анализа и расчета площади под ROC-кривой (AUC). Порог чувствительности модели (качество предсказательной модели) был рассчитан с помощью индекса Юдена (Youden's - J):

$J = \text{Чувствительность (Sensitivity)} + \text{Специфичность (Specificity)} - 1 = 0,755 + 0,769 - 1 = 0,524$, где $\text{Sensitivity} = TP / TP + FN = 37 / 49 = 75,5\%$; $\text{Specificity} = TN / TN + FP = 40 / 52 = 76,9\%$; $\text{Accuracy} = TP+TN / 101 = 101 / 37+40 = 76,2\%$, где TP (True Positive) – верно предсказанные летальные исходы: 37 пациентов (умершие при ≥ 343 часа); FN (False Negative) – ложно отрицательные случаи: 12 пациентов (умершие при времени вазопрессорной поддержки < 343 часа); TN (True Negative) – верно предсказанные выжившие пациенты: 40 пациентов (выжившие при времени вазопрессорной поддержки < 343 часа); FP (False

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные и демографические показатели
Table 1. Baseline clinical-laboratory and demographic parameters

Показатель	1-я группа (n = 34)	2-я группа (n = 35)	3-я группа (n = 32)	p
Мужчин, n	20	22	19	0,975
Женщин, n	14	13	15	
Масса тела, кг	82,4 [71,2; 106,4]	87,3 [70,6; 104,9]	80,1 [69,7; 108,5]	0,914
SOFA, баллы	6 [5; 7]	6 [4; 7]	6 [4; 7]	0,459
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	58,5 [48,25; 67,25]	60 [53,5; 80]	61 [54; 68]	0,187
Частота сердечных сокращений, в мин	109,3 [98,6; 118,6]	111 [82,7; 123,8]	111 [105; 117]	0,631
Доза вазопрессорной поддержки, мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹	0,56 [0,57; 0,56]	0,62 [0,5; 0,7]	0,5 [0,39; 0,59]	0,501

Примечание: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала выраженности органной дисфункции.

Таблица 2. Результаты гемодинамических параметров и дозы вазопрессорной поддержки в исследуемых группах
Table 2. Hemodynamic parameters and vasopressor support dosage in the study groups

Сутки	1-я группа [n = 34]	2-я группа [n = 34]	3-я группа [n = 32]	p [гр.]	p [1–2]	p [1–3]	p [2–3]
<i>Среднее артериальное давление, мм рт. ст.</i>							
1-е	58,5 [48,2; 67,3]	60 [53,5; 80]	61 [54; 68]	0,187	0,192	0,596	0,566
2-е	60 [50; 69,5]	63 [59,5; 82]	69 [62; 73]	0,037	0,124	0,037	0,971
3-е	66 [54; 71,5] *	71 [58; 81]*	84 [76,5; 87,5]**	0,001	0,098	0,001	0,015
5-е	82 [71; 88] **	84,5 [68,75; 90]**	92 [84,5; 99]**	0,001	0,638	0,001	0,010
7-е	72 [63,166; 83,5] **	81 [74; 86]**	95 [88; 99]**	0,001	0,061	0,001	0,001
10-е	67,5 [52,5; 73,3] *	71 [59; 81]**	90 [84,5; 100]**	0,001	0,057	0,001	0,006
p [сутки]	0,001	0,001	0,001	–	–	–	–
<i>Частота сердечных сокращений, в мин</i>							
1-е	109 [98,5; 118]	111 [82,8; 123,8]	111 [105; 117]	0,631	1,000	0,572	0,791
2-е	106 [92,5; 115,4]	108 [96,84; 117,5]	105 [99; 115] *	0,691	0,700	0,807	0,968
3-е	102 [89,9; 113,5]	100 [87,36; 117,5]	91,5 [83,25; 102] **	0,073	0,998	0,071	0,176
5-е	101 [89; 109]	91,2 [84,4; 101,9]	87,5 [79; 75]**	0,009	0,248	0,005	0,411
7-е	94 [83,1; 102,9] **	89 [80; 106]*	87 [79; 94]**	0,316	0,970	0,241	0,562
10-е	98 [89,4; 107,5]*	92 [78,8; 110,5]*	84,5 [77; 95]**	0,026	0,653	0,006	0,442
p [сутки]	0,002	0,037	0,001	–	–	–	–
<i>Доза вазопрессорной поддержки, мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹</i>							
1-е	0,56 [0,57; 0,56]	0,62 [0,5; 0,7]	0,5 [0,39; 0,6]	0,501	0,968	0,722	0,470
2-е	0,63 [0,35; 0,72]	0,51 [0,32; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,172	0,316	0,202	0,870
3-е	0,46 [0,31; 0,58]	0,5 [0,3; 0,7]	0,2 [0,14; 0,4]	0,006	0,957	0,016	0,020
5-е	0,39 [0,3; 0,6]*	0,34 [0,2; 0,5] *	0,14 [0,05; 0,3]*	0,002	0,381	0,003	0,031
7-е	0,32 [0,245; 0,43]	0,28 [0,2; 0,35] *	0,16 [0,06; 0,2]**	0,032	0,358	0,036	0,180
10-е	0,35 [0,2; 0,4]**	0,25 [0,15; 0,4] *	0,07 [0,05; 0,09]**	0,001	0,901	0,002	0,005
p [сутки]	0,018	0,215	0,001	–	–	–	–

* – значимое различие медианы и распределения по сравнению с результатами в 1-е сутки в той же группе на уровне значимости 0,05 (полученное значение $p < 0,05$); ** – значимое различие медианы и распределения по сравнению с результатами в 1-е сутки в той же группе на уровне значимости 0,01 (полученное значение $p < 0,01$).

Positive) – ложноположительные случаи: 12 пациентов (выжившие при времени вазопрессорной поддержки ≥ 343 часа).

Зависимость вероятности летального исхода (P) от длительности вазопрессорной терапии (X) аппроксимирована с помощью бинарной логистической регрессии. Вероятность моделируется сигмоидной функцией:

$P = 1 / 1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot X)}$ или $P = 1 / 1 + e^{-(1,234 + 0,008 \cdot X)}$, где X – длительность вазопрессорной поддержки (часы); β_0 – логарифм шансов неблагоприятного исхода при нулевом значении предиктора (расчетное значение, равное $-1,234$); β_1 – коэффициент регрессии, показывающий изменение логарифма

шансов при увеличении X на 1 единицу (расчетное значение, равное 0,008).

Обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием программ статистического анализа SPSS-27.0, Excel (Real Statistics) и Jamovi-2.6.2024.

Характеристика пациентов. В табл. 1 представлены исходные демографические и клинико-лабораторные показатели на момент поступления пациентов в ОРИТ.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям и не имели значимых различий ($p > 0,05$ для всех параметров).

Результаты

1. *Оценка гемодинамических параметров.* Анализ динамики САД в группах, получавших различные методы ЭКД, выявил следующие закономерности. Во всех исследуемых группах с 3-х суток терапии наблюдались значимые изменения показателей: в 1-й группе зарегистрировано увеличение давления на +12,8% ($p = 0,016$), во 2-й группе – на +18,3% ($p = 0,042$), а в 3-й группе отмечен наиболее выраженный прирост показателя на +37,7% ($p = 0,001$). Попарное сравнение 1-й и 2-й групп не выявило значимых различий между группами, значимые изменения между 2-й и 3-й группами наблюдались с 3-х суток терапии ($p = 0,015$), 1-й и 3-й групп – с 2-х суток терапии ($p = 0,037$) (табл. 2).

Анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС) выявил, что в 1-й группе (ЭКД по неотложным показаниям) и 2-й группе (ранняя изолированная ЭКД) значимые изменения наблюдались к 7-м суткам терапии на –13,7% и –19,8% ($p = 0,001, 0,045$) соответственно, а в 3-й группе (ранняя комбинированная ЭКД) – уже на 2-й день (на 5,4%, $p = 0,03$) и на 17,6% в 3-й день терапии ($p = 0,001$). Межгрупповой анализ не выявил значимых различий между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами. Попарное сравнение 1-й и 3-й групп выявило различия на 5-е сутки терапии ($p = 0,005$) (табл. 2).

Анализ динамики вазопрессорной поддержки продемонстрировал, что в группах 1 (ЭКД по неотложным показаниям), 2 (ранняя изолированная ЭКД) и 3 (комбинированная ЭКД) только к 5-м суткам терапии отмечено значимое снижение на –30,36%, –45,16% и –72% соответственно ($p = 0,032; 0,048; 0,012$). Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами. Попарное сравнение 2-й и 3-й, 1-й и 3-й групп выявило различия на 3-е сутки терапии ($p = 0,016; 0,020$) (табл. 2).

На рис. 1 отчетливо прослеживается, что наиболее короткая длительность вазопрессорной поддержки была зафиксирована в 3-й группе (комбинированная ЭКД) – 102 [78,5; 115] часа. Это на 18,9% меньше, чем во 2-й группе (ранняя изолированная ЭКД), где она составила 125,8 [92,6; 165,4] часа ($p = 0,013$). Наихудшие результаты продемонстрированы в 1-й группе (проведение ЭКД по неотложным показаниям), где медиана длительности составила 171 [129,1; 198,8] часа. Это значимо отличалось от 2-й группы – на 26,4% ($p = 0,046$) и от 3-й группы на 40,4% ($p = 0,003$).

Таким образом, наилучшие результаты в длительности применения вазопрессорной поддержки выявлены в группе комбинированной ЭКД, что свидетельствовало о более быстрой стабилизации гемодинамики у пациентов этой группы. В 1-й группе (проведение ПВВГДФ по неотложным показаниям) были наихудшие результаты по длительности вазопрессорной терапии, а группа ранней изолированной ЗПТ заняла промежуточное поло-

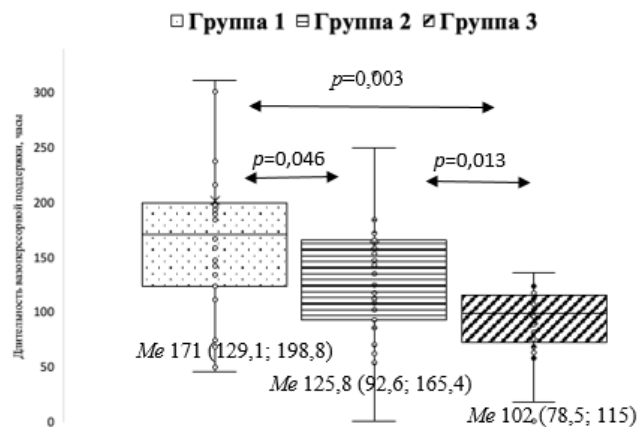


Рис. 1. Продолжительность вазопрессорной поддержки в исследуемых группах
Fig. 1. Duration of vasopressor support in the study groups

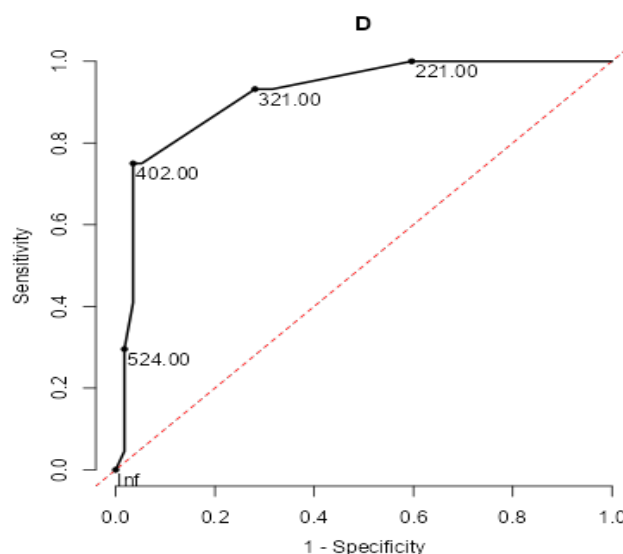


Рис. 2. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза неблагоприятного исхода в зависимости от длительности вазопрессорной поддержки
Fig. 2. ROC curve of the diagnostic ability of the logistic regression model for predicting adverse outcomes based on the duration of vasopressor support

жение, с умеренной длительностью вазопрессорной поддержки. Значимые различия между группами ($p < 0,05$) подтвердили, что подходы к выбору тактики ЭКД во 2-й и 3-й группах были наиболее эффективными.

Прогностическая модель на основе длительности вазопрессорной терапии ($n = 101$) выявила оптимальный порог классификации в 343 часа (262; 424). При данном значении модель продемонстрировала чувствительность 75,5% (95% ДИ: 57,1–89,8) и специфичность 76,9% (95% ДИ: 53,8–88,5). Точность (Ассигасу) модели составила 76,2% (95% ДИ: 66,8–83,6). Качество классификации подтверждается индексом Юдена ($J = 0,524$; 95% ДИ: 0,423–0,625) и значением AUC-ROC, равным 0,919 (95% ДИ: 0,865–0,973; $p < 0,001$), что свидетельствует об умеренно высокой дискриминационной способности разработанной модели для прогноза исхода

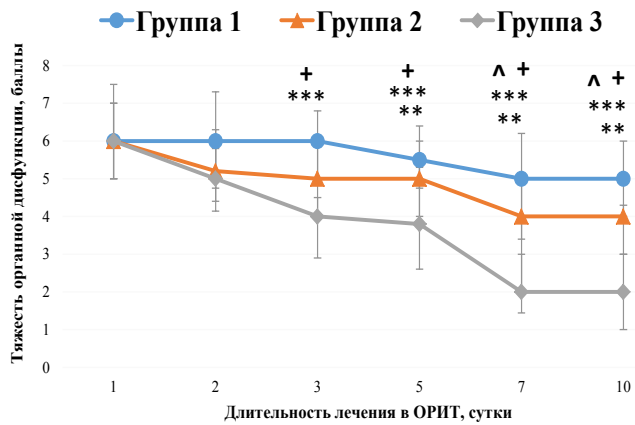


Рис. 3. Динамика тяжести органной дисфункции по интегральной шкале SOFA:

** – статистически значимые различия в тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) по отношению к 1-м суткам терапии во 2-й группе; *** – статистически значимые различия в тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) по отношению к 1-м суткам терапии в 3-й группе; ^ – статистически значимые различия в тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) между 2-й и 3-й группой; + – статистически значимые различия в тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) между 1-й и 3-й группой

Fig. 3. Dynamics of organ dysfunction severity according to the SOFA score: ** – statistically significant differences in the severity of organ dysfunction (SOFA scale) in relation to the 1st day of therapy in the 2nd group; *** – statistically significant differences in the severity of organ dysfunction (SOFA scale) in relation to the 1st day of therapy in the 3rd group; ^ – statistically significant differences in the severity of organ dysfunction (SOFA scale) between groups 2 and 3; + – statistically significant differences in the severity of organ dysfunction (SOFA scale) between groups 1 and 3

лечения на основе длительности вазопрессорной терапии (рис. 2).

Расчетная вероятность летального исхода для 300 часов вазопрессорной поддержки составляет 77%. Отношение шанса летального исхода $\approx 1,008$. Следовательно, каждый дополнительный час вазопрессорной терапии увеличивает шанс летального исхода в 1,008 раза (или на 0,8%), и для 100 часов терапии вероятность неблагоприятного исхода увеличивается в 2,27 раза (на 127%). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что продолжительность применения вазопрессорной поддержки является одним из возможных прогностических факторов неблагоприятного исхода и может служить ценным инструментом для стратификации рисков в принятии клинических решений.

2. Оценка общего состояния пациентов. Сравнительный анализ выраженности органной дисфункции в динамике на фоне проводимой комплексной интенсивной терапии и методов ЭКД представлен на рис. 3.

Проведенный анализ продемонстрировал, что в 1-й группе (проведение ЭКД по неотложным показаниям) в 1-е сутки терапии выраженность дисфункции составила 6 (5; 7) баллов и значимого улучшения общего состояния не наблюдалось ($p = 0,617; 0,377; 0,489; 0,899; 0,180$). Во 2-й группе (ранняя изолированная ЭКД) улучшение общего состояния пациентов с 6 (4; 7) до 4 (3,5; 6) баллов наблюдалось с 5-х суток терапии ($p = 0,021$). В 3-й группе (ранняя комбинированная ЭКД) значи-

мое снижение тяжести органной недостаточности с 6 (4; 7) до 4 (4; 5,7) баллов отмечалось уже с 3-х суток терапии ($p = 0,002$). Значимые отличия между 1-й и 3-й группами (ЭКД по неотложным показаниям и ранняя комбинированная ЭКД) отмечены на 3-е сутки терапии ($p = 0,007$) (рис. 3), между 2-й и 3-й группами – на 7-е сутки терапии ($p = 0,020$). Статистически значимых отличий между 1-й и 2-й группами не получено ($p > 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, выявлено существенное преимущество ранней комбинированной ЭКД перед ранней изолированной ЗПТ, а также ранней изолированной – перед изолированной ЗПТ по неотложным показаниям.

3. Анализ сроков лечения в ОРИТ и стационаре. Сравнительный анализ сроков пребывания пациентов в ОРИТ и длительность госпитализации в стационаре представлены в табл. 3.

Наиболее короткие сроки пребывания в ОРИТ были зафиксированы в 3-й группе, что на 30% меньше, чем во 2-й группе, однако значимых различий между группами не получено ($p = 0,054$). Наихудшие результаты продемонстрировала 1-я группа (проведение ПВВГДФ по неотложным показаниям), где сроки пребывания на 28,6% превысили среднюю длительность госпитализации 2-й группы ($p = 0,081$) и на 50% – 3-й группы ($p = 0,001$).

Анализ длительности госпитализации в стационаре продемонстрировал схожие результаты (табл. 3). По сравнению с 3-й группой продолжительность госпитализации в 1-й группе была достоверно выше (+23,6%; $p = 0,001$). Разница со 2-й группой (+12,7%) не носила достоверных различий ($p = 0,064$). Разница в сроках госпитализации между 2-й и 3-й группами составила 12,5% и также не имела значимых различий ($p = 0,267$).

4. Анализ госпитальной летальности. Оценка общих исходов заболевания между группами представлена в табл. 4. Проведенный анализ показал, что в 1-й группе (ЭКД по неотложным показаниям) из 34 пациентов выжило 14, что соответствует летальности 58,8%. Во 2-й группе (ранняя изолированная ЭКД) из 35 пациентов выжило 20, а летальность составила 42,9%. Несмотря на разницу в летальности между 1-й и 2-й группами в 15,9%, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,178$). В 3-й группе (комбинированная ЭКД) из 32 пациентов выжило 23, что соответствует летальности 28,1%. Разница в летальности между 2-й и 3-й группами составила 14,8%, однако значимых различий также не наблюдалось ($p = 0,112$). Значимое межгрупповое отличие было выявлено только при сравнении 1-й и 3-й групп ($p = 0,012$).

Наблюдаемая тенденция лучшей выживаемости в 3-й группе (71,9%) по сравнению с 1-й (41,3%) и 2-й (57,1%) группами указывает на потенциальную пользу ранней комбинированной ЭКД в рамках комплексной интенсивной терапии пациентов с абдоминальным септическим шоком.

Таблица 3. Анализ длительности лечения в ОРИТ и стационаре
Table 3. Analysis of treatment duration in ICU and hospital

Группа	Сутки	р	Попарное сравнение групп	
			Группы	р
Длительность госпитализации в ОРИТ				
1-я группа	21 [13,2; 26]	0,001	Группы 1 и 2	0,081
2-я группа	15 [9,5; 20]		Группы 2 и 3	0,054
3-я группа	10,5 [6,7; 15]		Группы 1 и 3	0,001
Длительность госпитализации в стационаре				
1-я группа	27,5 [22; 41]	0,001	Группы 1 и 2	0,064
2-я группа	24 [17,5; 27,5]		Группы 2 и 3	0,267
3-я группа	21 [18; 25]		Группы 1 и 3	0,001

Таблица 4. Анализ госпитальной летальности в группах
Table 4. Analysis of hospital mortality in groups

Группа	Живы/Умерли		р	Попарное сравнение групп	
	человек	%		группы	р
1-я группа	14/20	41,3/58,7	0,042	Группы 1 и 2	0,178
2-я группа	20/15	57,1/42,9		Группы 2 и 3	0,112
3-я группа	23/9	71,9/28,1		Группы 1 и 3	0,012

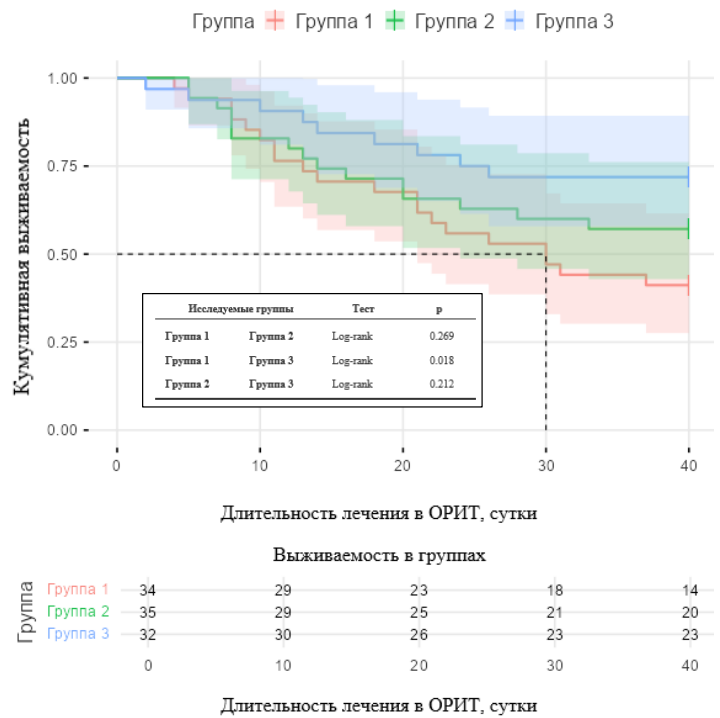


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана – Мейера в зависимости от времени начала и модальности процедур экстракорпоральной детоксикации
Fig. 4. Kaplan – Meier survival curves based on the timing and modality of extracorporeal detoxification procedures

Графический анализ выживаемости методом Каплана – Мейера отражает кумулятивную вероятность выживания в группах с течением времени (рис. 4). Кривые выживаемости показывают тенденцию к снижению вероятности выживания в течение 40-дневного периода наблюдения во всех группах. Анализ кривой выживаемости в 3-й группе (комбинированная ЭКД) выявил, что к 10-м суткам терапии выживаемость пациентов составила 93,8%,

к 20-м суткам – 81,3%, а к 30-м суткам – 71,8%. Группа 1 (отсроченное проведение ЭКД) к 10-м суткам демонстрировала выживаемость на уровне 85,3%, к 20-м суткам – 67,6%, а к 30-м суткам терапии выживаемость снижалась до 52,9%. Аналогичные результаты были получены во 2-й группе (ранняя изолированная ЭКД), где выживаемость составила 82,9%, 71,4% и 60,1% на 10-е, 20-е и 30-е сутки терапии соответственно.

Логарифмический ранговый критерий (Log-rank test) указал на значимое различие показателя выживаемости (30,6%) между 3-й группой и 1-й группой ($p = 0,018$). Статистически значимого различия выживаемости между группой ранней изолированной ЭКД и изолированной ЭКД по неотложным показателям выявлено не было ($p = 0,269$). Раннее начало ЭКД и проведение комбинированной ЭКД также не продемонстрировали значимого различия выживаемости ($p = 0,212$).

Обсуждение

В последние годы все больше исследований, посвященных сепсису, демонстрируют положительное влияние различных методов ЭКД на динамику маркеров системного воспаления, тяжесть состояния пациентов и клинические исходы. В рандомизированном исследовании EXCHANGE-1 (2025) показано влияние терапевтического плазмафереза в составе комплексной терапии на динамику белков острой фазы (СРБ, $p = 0,011$) и концентрацию провоспалительных цитокинов: TNF- α ($p = 0,001$), IL-6 ($p = 0,014$) и IL-8 ($p = 0,001$) перед группой стандартной терапии. Авторы пришли к выводу, что такое снижение маркеров воспаления может способствовать улучшению гемодинамических параметров при септическом шоке [29]. В нашем исследовании с 3-х суток терапии во всех группах наблюдалась статистически значимая тенденция к стабилизации САД, где наилучшие результаты продемонстрировала 3-я группа ($p = 0,001$; +37,7%). Похожие результаты получены при анализе ЧСС, где 1-я и 2-я группы продемонстрировали значимые изменения к 7-м суткам ($p = 0,001$; 0,045), а 3-я группа (ранняя комбинированная ЭКД) – уже на 2-й день терапии ($p = 0,03$) (табл. 2). В рандомизированном исследовании K. Stahl (2022) у пациентов с септическим шоком было продемонстрировано положительное влияние плазмафереза на динамику вазопрессорной поддержки ($p = 0,004$), уровня лактата сыворотки крови ($p = 0,001$) и прокальцитонина ($p = 0,037$) по сравнению с группой стандартной терапии [33]. Наши данные аналогичны полученным в исследовании K. K. Chung (2017), в котором авторы продемонстрировали лучшее влияние гемофильтрации на гемодинамику у пациентов с септическим шоком (50% против 15%, $p = 0,013$) по сравнению со стандартной терапией (69% против 50%, $p = 0,617$) [12].

Хочется отметить, что динамика потребности в вазопрессорах служит важным индикатором стабилизации общего состояния пациента. В нашей работе к 5-м суткам терапии во всех группах наблюдалась значимая динамика снижения вазопрессорной поддержки ($p > 0,05$). При этом наилучшие показатели продемонстрировала 3-я группа (комбинированная ЭКД) – снижение на 72%, далее следуют 2-я и 1-я группы с показателями 45,2% и 30,4% соответственно. Полученные нами резуль-

таты согласуются и с другими исследованиями, в которых раннее применение заместительной почечной терапии было связано с сокращением продолжительности применения вазопрессорной поддержки и улучшением исходов заболевания [20, 37]. В проспективном исследовании S. Onuk (2023) у пациентов с септическим шоком группа, получавшая непрерывную вено-венозную гемодиализацию в комбинации с гемоперфузией (HA 330), к 3-м суткам терапии продемонстрировала уменьшение выраженности органной дисфункции по шкале SOFA ($p = 0,017$), снижение концентрации лейкоцитов ($p = 0,027$), уровня С-реактивного белка и прокальцитонина ($p = 0,015$ и $p = 0,033$) [27]. Аналогичные результаты были получены в исследовании IVOIRE, посвященном оценке эффективности высокообъемной гемофильтрации (HVHF) у пациентов с септическим шоком, где показано значимое улучшение гемодинамических параметров, включая снижение потребности в вазопрессорах и улучшение перфузии органов в исследовательской группе. Однако влияние метода ЭКД на выживаемость доказано не было ($p > 0,05$) [10].

Заслуживают внимания и результаты, отражающие улучшение общего состояния пациентов на фоне применения различных тактик ЭКД. Наилучшие результаты в нашем исследовании продемонстрировала группа ранней комбинированной ЭКД, где статистически значимое улучшение состояния отмечалось с 3-х суток терапии ($p = 0,002$), в группе ранней изолированной ЭКД с 5-х суток ($p = 0,021$), а группе ЭКД по неотложным показаниям статистически значимого улучшения общего состояния в период наблюдения по шкале органной дисфункции SOFA не наблюдалось. Таким образом, нами было убедительно и достоверно продемонстрировано, что раннее начало ЭКД имеет значительное преимущество перед отсроченным, что также согласуется с данными других исследований [11, 24, 31, 36]. В рандомизированном исследовании 2021 г. у пациентов с сепсисом было показано преимущество применения высокообъемного плазмообмена в составе комплексной терапии, позволяющее уменьшить длительность пребывания в ОРИТ ($p = 0,002$) и уменьшить тяжесть состояния пациентов (SOFA, $p < 0,05$) по сравнению со стандартной терапией. Однако разницы в летальности между группами выявлено не было ($p = 0,582$) [15].

В нашем исследовании продолжительность пребывания в ОРИТ и общая продолжительность госпитализации также продемонстрировали значительные различия между группами. В 3-й группе сроки пребывания в ОРИТ на 30% меньше, чем во 2-й группе ($p = 0,054$), и на 50% меньше, чем в 1-й группе ($p = 0,001$). Аналогичные результаты были получены при анализе общей длительности госпитализации: в 3-й группе она на 23,6% меньше, чем в 1-й группе ($p = 0,001$). Полученные результаты согласуются с другими исследования-

ми, где проведение ЭКД также ассоциировалось с сокращением сроков пребывания в стационаре и улучшением исходов заболевания [4, 7]. В ретроспективном когортном исследовании Р. D. Keith (2020) у пациентов с септическим шоком продемонстрировано, что ранее начало ЭКД в первые 24 часа ассоциировалось со снижением тяжести органной дисфункции по шкале SOFA ($p = 0,001$) и лучшей 28-дневной выживаемостью (40% против 65% группы стандартной терапии, $p = 0,043$) [18]. Крупный метаанализ О. Р. Е. Lee (2023), объединяющий 50 142 пациентов с септическим шоком в 8 рандомизированных и 6 наблюдательных исследованиях, продемонстрировал лучшую выживаемость пациентов, получавших ЭКД в виде плазмафереза против стандартной терапии (RR: 0,64, 95%, CI: 0.49–0.84) [22]. Проведенный нами анализ выживаемости продемонстрировал летальность в группе комбинированной ЭКД (3-й группе) 28,1%, что на 14,8% ниже, чем во 2-й группе (42,9%), и на 30,7% ниже, чем в 1-й группе (58,8%). Эти данные согласуются и с другими исследованиями, где применение ЭКД ассоциируется с сокращением сроков пребывания в ОРИТ и улучшением выживаемости пациентов [2, 4, 7, 24, 36].

В заключение следует отметить, что, несмотря на продемонстрированные преимущества ранней комбинированной ЭКД (селективной плазмафильтрации и ПВВГДФ) перед изолированными методами ЗПТ в составе интенсивной терапии сепсиса (стабилизация гемодинамики, улучшение общего состояния пациентов и повышение выживаемости), к полученным результатам следует относиться с осторожным оптимизмом, так как текущие доказательства остаются недостаточными для окончательных

выводов. В современной мировой литературе также отсутствуют убедительные данные, подтверждающие клиническую эффективность данного метода, и стандартизированные рекомендации по его применению, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Выводы

1. Применение комбинированной ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии позволило к 3-м суткам лечения более эффективно стабилизировать среднее артериальное давление по сравнению с изолированной заместительной почечной терапией как в раннем, так и в отсроченном периоде.

2. Комбинированная ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии позволила снизить тяжесть органной дисфункции к 3-м суткам по сравнению с ранней изолированной ЗПТ, где аналогичный эффект достигался лишь к 5-м суткам терапии.

3. Применение комбинированной ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии позволило на 50% сократить время пребывания в ОРИТ по сравнению с изолированной ЗПТ по неотложным показаниям.

4. Применение ранней комбинированной ЭКД в составе комплексной интенсивной терапии позволило сократить продолжительность госпитализации в стационаре на 12,5% по сравнению с группой ранней изолированной ЗПТ, и на 23,6% по сравнению с группой, где ЗПТ проводилась по неотложным показаниям.

5. Включение комбинированной ЭКД в состав комплексной интенсивной терапии позволило добиться выживаемости 71,9% по сравнению с ранней изолированной ЗПТ – 57,1% и 41,2% изолированной ЗПТ по неотложным показаниям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Д. Н. Проценко являлся членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2010 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. The authors declare no competing interests. Protsenko D. N. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2010, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Figshare, по адресу: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.28588217>.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Figshare at <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.28588217>.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Проценко Д. Н. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 4. – С. 7–42. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>.
2. Магомедов М. А., Ким Т. Г., Масолитин С. В. и др. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 31–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>.
3. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.
4. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н. и др. Динамика маркеров системного эндотоксикоза у пациентов с грамотрицательным септическим шоком на фоне применения ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации: проспективное мультицентровое исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 35–45. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-35-45>.
5. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31–39. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
6. Полушин Ю. С., Соколов Д. В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 54–64. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64>.
7. Рей С. И., Кулабукхов В. В., Попов А. Ю. и др. Динамика органной дисфункции и маркеров воспаления у пациентов с септическим шоком при мультимодальной гемокоррекции: мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2023. – Т. 4. – С. 60–71. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-60-71>.
8. Соколов А. А., Рей С. И., Александрова И. В. и др. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиализации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 39–52. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52>.
9. Bauer M., Groesdonk H. V., Preissing F. et al. Sterblichkeit bei sepsis und septischem schock in deutschland. ergebnisse eines systematischen reviews mit metaanalyse // Anaesthesist. – 2021. – Vol. 70, № 8. – P. 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8>.
10. Breilh D., Honore P. M., De Bels D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents during continuous veno-venous hemofiltration in critically ill patients: lessons learned from an ancillary study of the IVOIRE trial // J. Transl Int Med. – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 155–169. <https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0031>.
11. Chu L., Li G., Yu Y. et al. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 9. – e19058. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019058>.
12. Chung K. K., Coates E. C., Smith D. J. Jr. et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial // Crit Care. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 289. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1878-8>.
13. De Rosa S., Ferrari F., Greco M. et al. The use of extracorporeal blood purification therapies and sequential extracorporeal support in patients with septic shock (EROICASS): a study protocol for a national, non-interventional, observational multicenter, prospective study // J Anesth Analg Crit Care. – 2024. – Vol. 4, № 1. – P. 16. <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00153-7>.
14. Donati G., Angeletti A., Gasperoni L. et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study) // J Nephrol. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 77–88. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00799-w>.
15. Faqih F., Alharthy A., Abdulaziz S. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial // Int J Antimicrob Agents. – 2021. – Vol. 57, № 5. – 106334. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106334>.
16. Inker L. A., Eneanya N. D., Coresh J. et al. New creatinine- and cystatin c-based equations to estimate GFR without race // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385, № 19. – P. 1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>.
17. Jarczак D., Kluge S., Nierhaus A. Septic hyperinflammation-is there a role for extracorporeal blood purification techniques? // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 6. – P. 3120. <https://doi.org/10.3390/ijms25063120>.
1. Kirov M. Y., Kuzkov V. V., Protchenko D. N. et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” // *Annals of Critical Care*, 2023, no. 4, pp. 7–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>.
2. Magomedov M. A., Kim T. G., Masolitin S. V. et al. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized lps-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology*, 2020, vol. 16, no. 6, pp. 31–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>.
3. Malakhova M. Ya. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferent therapy*, 2000, vol. 6, no. 4, pp. 3–14. (In Russ.).
4. Masolitin S. V., Protchenko D. N., Tyurin I. N., et al. Dynamics of markers of systemic endotoxemia in patients with gram-negative septic shock during the use of early combined extracorporeal detoxification: a prospective multicenter study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 35–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-35-45>.
5. Polushin Yu. S., Akmalova R. V., Sokolov D. V. et al. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 31–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
6. Polushin Yu. S., Sokolov D. V. Kidney dysfunction in critically ill patients *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64>.
7. Rey S. I., Kulabukhov V. V., Popov A. Yu. et al. Dynamics of organ dysfunction and inflammation markers in patients with septic shock during multimodal hemocorrection: a multicenter, randomized, controlled study. *Annals of Critical Care*, 2023, vol. 4, pp. 60–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-60-71>.
8. Sokolov A. A., Rey S. I., Aleksandrova I. V. et al. Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 39–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52>.
9. Bauer M., Groesdonk H. V., Preissing F. et al. Sterblichkeit bei sepsis und septischem schock in deutschland. ergebnisse eines systematischen reviews mit metaanalyse. *Anaesthesist*, 2021, vol. 70, no. 8, pp. 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00917-8>.
10. Breilh D., Honore P. M., De Bels D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents during continuous veno-venous hemofiltration in critically ill patients: lessons learned from an ancillary study of the IVOIRE trial. *J. Transl Int Med*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 155–169. <https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0031>.
11. Chu L., Li G., Yu Y. et al. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 9, e19058. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019058>.
12. Chung K. K., Coates E. C., Smith D. J. Jr. et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 289. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1878-8>.
13. De Rosa S., Ferrari F., Greco M. et al. The use of extracorporeal blood purification therapies and sequential extracorporeal support in patients with septic shock (EROICASS): a study protocol for a national, non-interventional, observational multicenter, prospective study. *J Anesth Analg Crit Care*, 2024, vol. 4, no. 1, pp. 16. <https://doi.org/10.1186/s44158-024-00153-7>.
14. Donati G., Angeletti A., Gasperoni L. et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study). *J Nephrol*, 2021, vol. 34, no. 1, pp. 77–88. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00799-w>.
15. Faqih F., Alharthy A., Abdulaziz S. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, vol. 57, no. 5, 106334. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106334>.
16. Inker L. A., Eneanya N. D., Coresh J. et al. New creatinine- and cystatin c-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*, 2021, vol. 385, no. 19, pp. 1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>.
17. Jarczак D., Kluge S., Nierhaus A. Septic hyperinflammation-is there a role for extracorporeal blood purification techniques? *Int J Mol Sci*, 2024, vol. 25, no. 6, pp. 3120. <https://doi.org/10.3390/ijms25063120>.

18. Keith P. D., Wells A. H., Hodges J. et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 518. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6>.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin Pract*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
20. Kuklin V., Sovershaev M., Bjerner J. et al. Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 12. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04795-x>.
21. Larsen F. S., Saliba F. Liver support systems and liver transplantation in acute liver failure // *Liver Int*. – 2025. – Vol. 45, № 3. – e15633. <https://doi.org/10.1111/liv.15633>.
22. Lee O. P. E., Kanesan N., Leow E. H. et al. Survival benefits of therapeutic plasma exchange in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med*. – 2023. – Vol. 38, № 7. – P. 598–611. <https://doi.org/10.1177/08850666231170775>.
23. Li C., Zhang J., Yang P. et al. The role of polymyxin B-immobilized hemoperfusion in reducing mortality and enhancing hemodynamics in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 13. – e33735. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33735>.
24. Luo X., Li X., Lai X. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial // *J Clin Apher*. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 55–62. <https://doi.org/10.1002/jca.22027>.
25. Meersch M., Weiss R., Strauß C. et al. Acute kidney disease beyond day 7 after major surgery: a secondary analysis of the EPIS-AKI trial // *Intensive Care Med*. – 2024. – Vol. 50, № 2. – P. 247–257. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07314-2>.
26. Ohkubo A., Okado T. Selective plasma exchange // *Transfus Apher Sci*. – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 657–660. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.010>.
27. Onuk S., Akin A. K., Sari A. et al. The clinical and laboratory efficacy of HA 330 treatment combined with continuous renal replacement therapy in septic shock patients: a case series // *Blood Purif*. – 2023. – Vol. 52, № 2. – P. 140–147. <https://doi.org/10.1159/00052815>.
28. Pais T., Jorge S., Lopes J. A. Acute kidney injury in sepsis // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25, № 11. – P. 5924. <https://doi.org/10.3390/ijms25115924>.
29. Sauer A., Stahl K., Seeliger B. et al. The effect of therapeutic plasma exchange on the inflammatory response in septic shock: a secondary analysis of the EXCHANGE-1 trial // *Intensive Care Med Exp*. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 18. <https://doi.org/10.1186/s40635-025-00725-z>.
30. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
31. Siew L. Y., Lee Z. Y., Yunus N. M. et al. Outcomes of extracorporeal blood purification with oXiris® membrane in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis // *J Crit Care*. – 2024. – Vol. 83. – P. 154844. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154844>.
32. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
33. Stahl K., Wand P., Seeliger B. et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial // *Crit Care*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 134. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04003-2>.
34. Xie J., Wang H., Kang Y. et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey // *Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 48, № 3. – e209–e218. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004155>.
35. Yamada Y., Harada M., Hara Y. et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Res Ther*. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 28. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02415-z>.
36. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 20. – P. 2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>.
37. Zhou J., Li H., Zhang L. et al. Removal of inflammatory factors and prognosis of patients with septic shock complicated with acute kidney injury by hemodiafiltration combined with HA330-II hemoperfusion // *Ther Apher Dial*. – 2024. – Vol. 28, № 3. – P. 460–466. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.14108>.
18. Keith P. D., Wells A. H., Hodges J. et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 518. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6>.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2012, vol. 120, no. 4, pp. c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
20. Kuklin V., Sovershaev M., Bjerner J. et al. Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 12. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04795-x>.
21. Larsen F. S., Saliba F. Liver support systems and liver transplantation in acute liver failure. *Liver Int*, 2025, vol. 45, no. 3, e15633. <https://doi.org/10.1111/liv.15633>.
22. Lee O. P. E., Kanesan N., Leow E. H. et al. Survival benefits of therapeutic plasma exchange in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*, 2023, vol. 38, no. 7, pp. 598–611. <https://doi.org/10.1177/08850666231170775>.
23. Li C., Zhang J., Yang P. et al. The role of polymyxin B-immobilized hemoperfusion in reducing mortality and enhancing hemodynamics in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 2024, vol. 10, no. 13, e33735. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33735>.
24. Luo X., Li X., Lai X. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with sepsis: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *J Clin Apher*, 2023, vol. 38, no. 1, pp. 55–62. <https://doi.org/10.1002/jca.22027>.
25. Meersch M., Weiss R., Strauß C. et al. Acute kidney disease beyond day 7 after major surgery: a secondary analysis of the EPIS-AKI trial. *Intensive Care Med*, 2024, vol. 50, no. 2, pp. 247–257. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07314-2>.
26. Ohkubo A., Okado T. Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci*, 2017, vol. 56, no. 5, pp. 657–660. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.010>.
27. Onuk S., Akin A. K., Sari A. et al. The clinical and laboratory efficacy of HA 330 treatment combined with continuous renal replacement therapy in septic shock patients: a case series. *Blood Purif*, 2023, vol. 52, no. 2, pp. 140–147. <https://doi.org/10.1159/00052815>.
28. Pais T., Jorge S., Lopes J. A. Acute kidney injury in sepsis. *Int J Mol Sci*, 2024, vol. 25, no. 11, pp. 5924. <https://doi.org/10.3390/ijms25115924>.
29. Sauer A., Stahl K., Seeliger B. et al. The effect of therapeutic plasma exchange on the inflammatory response in septic shock: a secondary analysis of the EXCHANGE-1 trial. *Intensive Care Med Exp*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 18. <https://doi.org/10.1186/s40635-025-00725-z>.
30. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
31. Siew L. Y., Lee Z. Y., Yunus N. M. et al. Outcomes of extracorporeal blood purification with oXiris® membrane in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2024, vol. 83, pp. 154844. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154844>.
32. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
33. Stahl K., Wand P., Seeliger B. et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. *Crit Care*, 2022, vol. 26, no. 1, pp. 134. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04003-2>.
34. Xie J., Wang H., Kang Y. et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey. *Crit Care Med*, 2020, vol. 48, no. 3, e209–e218. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004155>.
35. Yamada Y., Harada M., Hara Y. et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 28. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02415-z>.
36. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 20, pp. 2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>.
37. Zhou J., Li H., Zhang L. et al. Removal of inflammatory factors and prognosis of patients with septic shock complicated with acute kidney injury by hemodiafiltration combined with HA330-II hemoperfusion. *Ther Apher Dial*, 2024, vol. 28, no. 3, pp. 460–466. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.14108>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова» ДЗМ,
119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» МЗ РФ,
121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

Масолитин Сергей Викторович

канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии-
реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог,
Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6809-6163

Проценко Денис Николаевич

д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, директор, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка».
E-mail: drprotsenko@me.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Магомедов Марат Адессович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, заместитель главного врача по urgentной помощи и анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова».
E-mail: mma16@bk.ru, ORCID: 0000-0002-1972-7336

Шифман Ефим Муневич

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
E-mail: eshifman@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6113-8498

Тюрин Игорь Николаевич

д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, главный врач, ИКБ № 1 ДЗМ.
E-mail: tyurin.dti25@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Белотсерковский Борис Зиновьевич

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
E-mail: belotserkovskii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5758-5703

Гришина Людмила Александровна

зав. отделением анестезиологии-реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: ludmila_grishina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4712-2414

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov City Clinical Hospital № 1,
8, building 8, Leninsky pr., Moscow, Russia, 119049

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513

Kirov Military Medical Academy,
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

National Medical Research Center of Cardiology named after
Academician E. I. Chazov,
15A, Akademika Chazova str., Moscow, Russia, 121552

Masolitin Sergey V.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist-
Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6809-6163

Protsenko Denis N.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Faculty of Additional Professional
Education, Pirogov Russian National Research Medical
University, Director, Moscow Multidisciplinary Clinical Center
«Kommunarka».
E-mail: drprotsenko@me.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Magomedov Marat A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of
Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Additional
Professional Education, Pirogov Russian National Research
Medical University, Deputy Chief Physician for Emergency
Care and Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov City
Clinical Hospital № 1.
E-mail: mma16@bk.ru, ORCID: 0000-0002-1972-7336

Shifman Efim M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty
of Additional Professional Education, Pirogov Russian National
Research Medical University.
E-mail: eshifman@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6113-8498

Tyurin Igor N.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of
Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Additional
Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical
University, Chief Physician, Infectious Clinical Hospital № 1.
E-mail: tyurin.dti25@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5166-3280

Belotserkovskiy Boris Z.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Faculty of Additional Professional
Education, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: belotserkovskii@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5758-5703

Grishina Lyudmila A.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical
Hospital № 1.
E-mail: ludmila_grishina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4712-2414

Колерова Ирина Владимировна

зав. отделением анестезиологии-реаниматологии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: kolir2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2183-1765

Быков Андрей Олегович

канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
E-mail: 9256342224rsmu@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5244-7769

Марухов Артем Владимирович

зав. отделением анестезиологии и реаниматологии и доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова».
E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081

Захаров Михаил Владимирович

профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991

Абдуллин Евгений Тимурович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова.
E-mail: abdullin97@gmail.com, ORCID: 0009-0006-8106-8091

Шапкин Михаил Алексеевич

зав. отделением анестезиологии-реаниматологии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com,
ORCID: 0009-0007-6570-7786

Калинин Евгений Юрьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: kalininnorth@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-3403-4925

Лосев Даниил Владимирович

врач высшей квалификационной категории, анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова.
E-mail: dlosiev@inbox.ru, ORCID: 0009-0003-0456-5500

Koleroova Irina V.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: kolir2010@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2183-1765

Bykov Andrey O.

Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: 9256342224rsmu@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5244-7769

Marukhov Artem V.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Military Medical Academy.
E-mail: maruxov84@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2673-8081

Zakharov Mikhail V.

Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Military Medical Academy.
E-mail: ser.kot.2010@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6549-3991

Abdullin Evgeny T.

Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E. I. Chazov.
E-mail: abdullin97@gmail.com, ORCID: 0009-0006-8106-8091

Shapkin Mikhail A.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com,
ORCID: 0009-0007-6570-7786

Kalinin Evgeny Yu.

Physician of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: kalininnorth@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-3403-4925

Losev Daniil V.

Physician of the Highest Qualification Category, Anesthesiologist and Intensivist, Pirogov City Clinical Hospital № 1.
E-mail: dlosiev@inbox.ru, ORCID: 0009-0003-0456-5500



Влияние объема инфузионной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с острым тяжелым панкреатитом

Е. В. НИКИТИНА^{1*}, Г. В. ИЛЮКЕВИЧ²

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Поступила в редакцию 28.10.2025 г.; дата рецензирования 24.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить влияние объема инфузионной терапии на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 46 пациентов с острым тяжелым панкреатитом в возрасте 45 (35; 59) лет. В зависимости от суточного объема инфузионной терапии всех пациентов разделили на две группы: с суточным объемом инфузии более 5000 мл (1-я группа) и менее 5000 мл (2-я группа). Исследование выполнено в 7 этапов в течение 14 суток ранней фазы заболевания. Проведен анализ динамики маркеров эндотелиальной дисфункции (синдекана-1, сосудистого эндотелиального фактора роста и межклеточных молекул адгезии) и их различия между группами.

Результаты. У пациентов 1-й группы к 14 суткам заболевания показатели сосудистого эндотелиального фактора роста и синдекана-1 увеличились от 343,91 (194,81; 812,94) пг/мл до 1597,21 (980,0; 1622,55) пг/мл ($p = 0,037$) и от 1,54 (0,50; 5,99) нг/мл до 6,32 (5,05; 6,49) нг/мл ($p = 0,036$) соответственно, уровень межклеточных молекул адгезии снизился от 84,1 (61,31; 105,36) нг/мл до 55,15 (46,44; 70,21) нг/мл ($p = 0,005$). У пациентов 2-й группы в течение всей ранней фазы заболевания отмечен стабильный уровень всех вышеуказанных маркеров эндотелиальной дисфункции. В 1-й группе пациентов уровень летальности составил 45%, в то время как во 2-й группе – 17% ($p = 0,015$).

Заключение. У пациентов с острым тяжелым панкреатитом со стартовым объемом инфузии более 5000 мл/сутки отмечен рост показателей сосудистого эндотелиального фактора роста, синдекана-1 и снижение уровня межклеточных молекул адгезии. Объем инфузии менее 5000 мл/сутки оказывает меньшее повреждающее воздействие на эндотелий, что сопровождается стабильным уровнем вышеупомянутых маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: острый тяжелый панкреатит, инфузионная терапия, эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный фактор роста, синдекан-1, межклеточные молекулы адгезии

Для цитирования: Никитина Е. В., Илюкевич Г. В. Влияние объема инфузионной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с острым тяжелым панкреатитом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 80–85. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-80-85>.

Effect of infusion therapy volume on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis

EKATERINA V. NIKITINA^{1*}, GEORGY V. ILUKEVICH²

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Received 28.10.2025; review date 24.11.2025

ABSTRACT

The objective was to study the effect of the volume of infusion therapy on the level of endothelial dysfunction markers in patients with acute severe pancreatitis.

Materials and methods. The study involved 46 patients with acute severe pancreatitis aged 45 (35; 59) years. Depending on the daily infusion volume, all patients were divided into 2 groups: those with a daily infusion volume of more than 5,000 ml and those with a daily infusion volume less than 5,000 ml. The study was performed in 7 stages during 14 days of the early phase of the disease. The dynamics of markers of endothelial dysfunction (syndecan-1, vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecules) and their differences between the groups were analyzed.

Results. In patients of group 1 with an infusion volume of more than 5,000 ml/day, by day 14 of the disease, the levels of vascular endothelial growth factor and syndecan-1 increased from 343.91 (194.81; 812.94) pg/ml to 1,597.21 (980.0; 1,622.55) pg/ml ($p = 0.037$) and from 1.54 (0.50; 5.99) ng/ml to 6.32 (5.05; 6.49) ng/ml ($p = 0.036$), respectively, the level of intercellular adhesion molecules decreased from 84.10 (61.31; 105.36) ng/ml to 55.15 (46.44; 70.21) ng/ml ($p = 0.005$). In patients of group 2 with an infusion volume of less than 5,000 ml/day, a stable level of all the above-mentioned markers of endothelial dysfunction were observed throughout the early phase of the disease. The mortality rate in group 1 was 45%, while in group 2 it was 17% ($p = 0,015$).

Conclusion. In patients with acute severe pancreatitis with an initial infusion volume of more than 5,000 ml/day, an increase in vascular endothelial growth factor, syndecan-1, and a decrease in the level of intercellular adhesion molecules were noted. An infusion volume of less than 5,000 ml/day has less damaging effect on the endothelium, which is accompanied by a stable level of the above-mentioned markers of endothelial dysfunction.

Keywords: acute severe pancreatitis, infusion therapy, endothelial dysfunction, endothelial growth factor, syndecan-1, intercellular adhesion molecules

For citation: Nikitina E. V., Ilukevich G. V. Effect of infusion therapy volume on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 80–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-80-85>.

* Для корреспонденции:

Екатерина Владимировна Никитина
E-mail: katarinaanaest@gmail.com

* Correspondence:

Ekaterina V. Nikitina
E-mail: katarinaanaest@gmail.com

Введение

В последние годы имеет место активное накопление научных данных, позволяющих утверждать, что одним из ключевых и наиболее важных патогенетических механизмов в основе развития ряда заболеваний, наряду с активацией иммунной системы и воспалением, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Эндотелиальные клетки, расположенные на границе между циркулирующей кровью и тканями, представляют наиболее уязвимое звено для действия различных повреждающих факторов [3]. В качестве маркеров ЭД, не всегда коррелирующих с тяжестью патологии в связи с их многофакторностью, предлагаются как эндотелиальные (эндотелиин-1, оксид азота, тканевой активатор плазминогена-1, тромбомодулин, фактор Виллибранта, сосудисто-клеточная и межклеточная молекулы адгезии, селектин, сосудисто-эндотелиальный фактор роста) факторы, так и факторы неэндотелиального происхождения (цитокины, С-реактивный белок) [6].

В настоящее время идет активный поиск возможностей терапевтического воздействия на ЭД, однако следует отметить, что используемые фармакологические препараты (ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, статины, антиоксиданты, антагонисты рецепторов эндотелина-1 и др.), хотя и показали некоторое положительное влияние на эндотелий, не являются таргетными [1]. Поиск терапевтических возможностей целенаправленной коррекции эндотелиальной дисфункции при ряде социально значимых заболеваний является актуальным и перспективным.

Сегодня в список заболеваний, протекающих с ЭД, начали включать и острый панкреатит. Развитие ЭД при данной патологии обусловлено тем, что клетки эндотелия напрямую подвергаются воздействию целого ряда факторов агрессии, в результате чего нарушается регуляция сосудистого тонуса и гемодинамики, системы гемостаза, ангиогенеза, барьерной функции эндотелия, иммунитета, регенерации и т.д. Это, в свою очередь, потенцирует прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа с избыточным накоплением метаболитов, в том числе и токсических, и в конечном итоге приводит к органной дисфункции [3]. С учетом данного обстоятельства интенсивно изучаются патологические изменения гомеостаза при данном заболевании, а также пути возможной их коррекции, одной из составляющих которой является инфузионная терапия – основной компонент стартовой терапии острого панкреатита [10].

В ходе крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования WATERFALL (2022 г.) было проведено сравнение двух подходов к инфузионной терапии острого панкреатита: классического «агрессивного» (внутривенное болюсное введение сбалансированных кристаллоидных растворов 20 мл/кг с последующей инфузией 3 мл·кг⁻¹·ч⁻¹), и либерального «неагрес-

сивного» (инфузия – 10 мл/кг болюсно с последующей инфузией 1,5 мл·кг⁻¹·ч⁻¹) [8, 14]. Показано, что агрессивная тактика инфузии может привести к перегрузке жидкостью, усугублению тяжести заболевания с развитием некротизирующих форм панкреатита, перегрузке миокарда, нарастанию интерстициального отека легких, формированию компартмент-синдрома и, как следствие, полиорганной недостаточности [8, 9].

Вопрос объема и скорости инфузии, а также качественного состава инфузионных сред в комплексной интенсивной терапии пациентов с острым тяжелым панкреатитом остается дискуссионным. В связи с этим **целью** работы явилось изучение влияния объема инфузионной терапии на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Материалы и методы

В проспективном нерандомизированном когортном исследовании приняло участие 46 пациентов (29 мужчин и 17 женщин) в возрасте 45 (35;59) лет с острым тяжелым панкреатитом, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. У всех пациентов было получено письменное согласие. Исследование одобрено Этическими комитетами Белорусского государственного медицинского университета, Витебской городской клинической больницы скорой помощи и соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Группу исключения составили пациенты с хроническим панкреатитом, с сопутствующими гнойно-септическими, ревматоидными заболеваниями, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом.

Для оценки тяжести острого панкреатита использовали международные шкалы Ranson, Imre, Balthazar, BISAP, для оценки тяжести состояния применяли шкалы ASA, APACHE II, SAPS, и SOFA [2]. Исследование проводили в раннюю фазу заболевания на протяжении 14 суток. Все пациенты получали одинаковую базовую комплексную интенсивную терапию в соответствии с действующими клиническими протоколами Республики Беларусь.

Для оценки эффективности проводимой терапии все пациенты были разделены на две клинические группы. В 1-ю включено 22 пациента (16 мужчин и 6 женщин в возрасте 40 [31; 53] лет), суточный объем инфузии у которых более 5000 мл, а во 2-ю – 24 пациента (13 мужчин и 11 женщин в возрасте 48 [35; 62] лет) с суточным объемом инфузии менее 5000 мл. Тяжесть состояния и течения заболевания у пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы были репрезентативны по полу, возрасту и тяжести заболевания (табл. 1).

Основные этапы исследования: в 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14 сутки. Инфузионную терапию проводили кристаллоидными растворами (Рингера, Дисоль). На каждом

Таблица 1. Оценка тяжести состояния и тяжести течения заболевания пациентов с острым панкреатитом, баллы
Table 1. Assessment of the severity of the condition and severity of the course of the disease in patients with acute pancreatitis, points

Шкала, баллы	1-я группа, n = 22	2-я группа, n = 24
ASA	4 (3; 4)	4 (3; 4)
APACHE II	8 (7; 10)	8 (6; 10)
SAPS	7 (4; 8)	6 (5; 8)
SOFA	4 (2; 5)	4 (3; 5)
Ranson	5 (4; 6)	5 (3; 6)
Imre	3 (3; 5)	3 (3; 4)
BISAP	3 (2; 3)	3 (2; 3)
Balthazar	8 (6; 10)	8 (5; 10)

этапе проведен анализ объема инфузионной терапии. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции в обеих группах анализировали динамику изменения следующих показателей в сыворотке крови: сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1), синдекана SDC1 (Syndecan-1), межклеточных молекул адгезии sICAM-1/CD54 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1) в сыворотке крови ИФА методом при помощи фотометра универсального Ф 300 ТП при $\lambda = 450$ нм с использованием тест-систем Fine Test Human VEGFR1, Human SDC1, Human sICAM-1/CD54 ELISA Kit. Проведен анализ длительности госпитализации пациентов, в том числе и в отделении анестезиологии и реанимации.

Полученные в ходе исследования результаты обработаны в лицензионных пакетах прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора методов статистического анализа с помощью критерия Шапиро – Уилка определяли тип распределения количественных признаков. Так как распределения в выборках были ненормальными, результаты описывали в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ–UQ). Различия между двумя независимыми группами анализировали с применением критерия Манна – Уитни. Наличие взаимосвязи между показателями проверяли с использованием критерия Спирмена. Различия между связанными показателями проверяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были проанализированы результаты применения инфузионной терапии, объем которой в первые 24 часа у пациентов 1-й группы составил 5400 (5000; 6000) мл (из них 4000 мл раствора Рингера и 1400 мл раствора Дисоль), во 2-й группе – 3500 (2500; 4200) мл (из них 2500 мл раствора Рингера и 1000 мл раствора Дисоль). В дальнейшем объем инфузии постепенно снижался у пациентов обеих групп, достигнув к 10-м суткам одинаковых значений (табл. 2).

На этапах исследования у пациентов обеих клинических групп изучены отдельные маркеры ЭД на фоне проводимой инфузионной терапии. Важную

роль в протекции эндотелия отводится сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGFR1), регулирующему проницаемость сосудистой стенки и обеспечивающему трофику эндотелия [11]. Полученные данные представлены в табл. 3.

Данный показатель на момент госпитализации в ОАР у пациентов обеих групп был одинаковым. В дальнейшем у пациентов 1-й группы к 5-м суткам исследования отмечено увеличение данного показателя с последующим его ростом. Во 2-й группе уровень VEGFR1 на протяжении всех этапов исследования остался без изменений, значительно уступая аналогичному показателю в 1-й группе пациентов, начиная с 5-х суток ($p < 0,05$).

На 10-е сутки в 1-й группе пациентов отмечена отрицательная корреляция между объемом инфузионной терапии и уровнем VEGFR1 ($r = -0,67$; $p = 0,035$). В 1-й группе отмечен рост показателей VEGFR1, что, возможно, является компенсаторной реакцией организма в ответ на волевическую нагрузку в первые двое суток с целью стабилизации эндотелия и обеспечения его трофики, а также стимуляцией неоангиогенеза в условиях тяжелого течения заболевания [6].

В качестве следующего маркера ЭД были изучены межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1), участвующие в межклеточных взаимодействиях, обеспечивая адгезию и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку и регулирующие сосудистую проницаемость [13]. Динамика уровня ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии представлена в табл. 4.

Показатели ICAM-1 в 1-е сутки госпитализации оказались значительно выше в 1-й группе пациентов и составили 84,10 (61,31; 105,36) нг/мл, во 2-й группе – 56,3 8(39,52; 78,79) нг/мл ($p = 0,007$). В дальнейшем у пациентов 1-й группы уровень ICAM-1 снизился, достигнув к 14 суткам 55,15 (46,44; 70,21) нг/мл ($p = 0,037$). На 2-е сутки имела место корреляция между уровнем ICAM-1 и объемом инфузии ($r = 0,53$; $p = 0,011$).

Показатели ICAM-1 во 2-й группе пациентов не имели существенной динамики и на протяжении всего исследования остались на прежнем уровне. Растворимые формы молекулы sICAM-1 образуются вследствие сброса с клеточной мембраны под воздействием протеолитических ферментов, поэтому их можно обнаружить в сыворотке крови [5]. У пациен-

Таблица 2. Динамика суточного объема инфузионной терапии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита, мл
Table 2. Dynamics of daily volume of infusion therapy in the early phase of acute severe pancreatitis, ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
I этап / 1-е сутки	5400 (5000;6000)	3500 (2500;4200)	0
II этап / 2-е сутки	5200 (4600;5400)	3400 (2500;4000)	0,004
III этап / 3-и сутки	3500 (2500;4000)**	2000 (1750;2500)**	0,041
IV этап / 5-е сутки	2400 (1700;2600)**	2000 (1500;2000)**	0,094
V этап / 7-е сутки	2200 (1600;2100)**	1700 (1000;2000) **	0,720
VI этап / 10-е сутки	2000 (1900;3000)**	2000 (1250;2500)**	0,662
VII этап / 14-е сутки	1900 (1700;2200)**	1750 (1500;2000)**	0,683

Примечание: *p* – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни), *p* < 0,05; * – статистически значимые изменения показателя по сравнению с I этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,03; ** – статистически значимые изменения показателя по сравнению со II этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,045.

Таблица 3. Динамика уровня VEGFR1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, пг/мл
Table 3. Dynamics of VEGFR1 levels in blood serum in patients with acute severe pancreatitis on the background of various infusion volumes, pg/ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
I этап / 1-е сутки	343,91 (194,81; 812,94)	337,98 (154,22; 552,31)	0,766
II этап / 2-е сутки	358,21 (252,02; 726,95)	419,78 (277,40; 951,77)	0,296
III этап / 3-и сутки	417,12 (284,83; 1022,59)	367,59 (246,75; 827,87)	0,919
IV этап / 5-е сутки	919,51 (405,31; 1379,64)	359,51 (153,62; 697,70)	0,010
V этап / 7-е сутки	1276,35 (518,62; 1491,71)**	384,34 (231,33; 770,49)	0,007
VI этап / 10-е сутки	1578,31 (951,24; 1585,84)**	394,26 (184,55; 613,64)	0,047
VII этап / 14-е сутки	1597,21 (980,0; 1622,55)**	275,04 (212,20; 614,42)	0,052

Примечание: *p* – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни), *p* < 0,05; * – статистически значимые изменения показателя по сравнению с I этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,037; ** – статистически значимые изменения показателя по сравнению со II этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,044.

Таблица 4. Динамика уровня ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, нг/мл
Table 4. Dynamics of ICAM-1 level in blood serum in patients with acute severe pancreatitis on the background of various infusion volumes, ng/ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
I этап / 1-е сутки	84,10 (61,31;105,36)	56,38 (39,52;78,79)	0,007
II этап / 2-е сутки	75,60 (63,76;89,26)*	63,48 (41,84;90,24)	0,339
III этап / 3-и сутки	73,12 (44,22;80,46)*	62,70 (37,32;92,60)	0,578
IV этап / 5-е сутки	56,25 (33,95;73,47)**	64,58 (47,44;91,02)	0,220
V этап / 7-е сутки	64,39 (48,89;84,13)**	48,65 (45,37;86,10)	0,458
VI этап / 10-е сутки	56,75 (52,98;74,11)**	50,21 (42,57;83,39)	0,619
VII этап / 14-е сутки	55,15 (46,44;70,21)**	51,84 (43,05;60,62)	0,339

Примечание: *p* – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни), *p* < 0,05; * – статистически значимые изменения показателя по сравнению с I этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,04; ** – статистически значимые изменения показателя по сравнению со II этапом (критерий Вилкоксона), *p* < 0,042.

тов 1-й группы большой объем инфузии с высокими скоростями снизил уровень sICAM-1 в сосудистом русле. Показатели ICAM-1 во 2-й группе пациентов не имели существенной динамики и на протяжении всего исследования остались на прежнем уровне.

Изучен еще один маркер ЭД – синдекан-1 (SDC1), который относится к протеогликанам гликокаликса эндотелия и участвует в репаративных процессах и клеточной адгезии [12]. Согласно ряду авторов, высокий уровень SDC1 является маркером неблагоприятного течения и исхода заболевания [7].

Показатели SDC1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии отображены в табл. 5.

Показатели SDC1 в 1-е сутки не имели статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами и составили 1,54 (0,50; 5,99) нг/мл и 2,5 (1,08; 8,90) нг/мл соответственно. Однако к 14-м суткам исследования в 1-й группе пациентов данный показатель увеличился и достиг 6,32 (5,05; 6,49) нг/мл (*p* = 0,005). Во 2-й группе пациентов к 3 суткам имело место увеличение уровня SDC1 (*p* = 0,039) с последующим его снижением. Полученные данные могут свидетельствовать о деградации эндотелиального гликокаликса. Избыточная инфузия кристаллоидов может приводить к развитию гипернатриемии, способствуя повреждению эндогенного гликокаликса и высвобождению SDC1. Избыточное введение кристаллоидов

Таблица 5. Динамика уровня SDC1 в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне различных объемов инфузии, нг/мл

Table 5. Dynamics of SDC1 level in blood serum in patients with acute severe pancreatitis on the background of various infusion volumes, ng/ml

Этапы исследования / сутки заболевания	1-я группа	2-я группа	p
I этап / 1-е сутки	1,54 (0,50;5,99)	2,50 (1,08;8,90)	0,176
II этап / 2-е сутки	2,37 (0,85;5,39)	2,05 (1,20;9,74)	0,385
III этап / 3-и сутки	1,49 (0,95;4,32)	4,34 (1,26;9,94)*#	0,049
IV этап / 5-е сутки	4,55 (4,0;7,59)*#♦	4,05 (2,18;9,82)	0,779
V этап / 7-е сутки	4,94 (3,70;6,33)*#♦	3,84 (2,25;9,65)	0,816
VI этап / 10-е сутки	5,29 (3,49;6,98)*#♦	3,23 (2,43;3,64)	0,056
VII этап / 14-е сутки	6,32 (5,05;6,49)*#♦	2,27 (2,21;2,32)	0,043

Примечание: p – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни), $p < 0,05$; * – статистически значимые изменения показателя по сравнению с I этапом (критерий Вилкоксона), $p < 0,04$; # – статистически значимые изменения показателя по сравнению со II этапом (критерий Вилкоксона), $p < 0,015$; ♦ – статистически значимые изменения показателя по сравнению с III этапом (критерий Вилкоксона), $p < 0,03$.

сопровождается нарушением барьерной функции эндотелия и снижением тканевой перфузии [4].

Длительность госпитализации в ОАР в 1-й группе составила 8 (5; 11) койко-дней из 12 (10; 17) койко-дней в стационаре, во 2-й группе – 7 (5; 9) койко-дней из 20 (13; 26) койко-дней в стационаре ($p = 0,019$). Менее длительная госпитализация у пациентов 1-й группы связана с высоким уровнем летальности в ней: 1-я группа – 45% (10 пациентов), 2-я группа – 17% (4 пациента) ($p = 0,015$).

Выводы

1. Течение острого панкреатита сопровождается повреждением эндотелия и развитием синдрома эн-

дотелиальной дисфункции, о чем свидетельствуют уровни следующих маркеров: сосудистого эндотелиального фактора роста, синдекана-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии.

2. У пациентов с острым тяжелым панкреатитом со стартовым объемом инфузии более 5000 мл/сутки отмечен рост показателей сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1), синдекана-1 (SDC1) и снижение уровня межклеточных ICAM-1 молекул адгезии.

3. Инфузионная терапия в стартовом объеме ниже 5000 мл/сутки сопровождается стабильным уровнем VEGFR1, ICAM-1 и SDC1, что может свидетельствовать о ее меньшем повреждающем воздействии на эндотелий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors states that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84>.
- Ельский И. К., Васильев А. А., Смирнов Н. Л. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы // Хирургическая практика. – 2020. – Т. 3. – С. 17–28. <http://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-17-28>.
- Киселев В. В., Жигалова М. С., Петриков С. С. и др. Диагностика и лечение проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 538–545. <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545>.
- Матюхин В. В., Маскин С. С., Александров В. В. и др. Эндотелиальная дисфункция при травме: патогенез, клиническое значение, диагностика и лечение // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 617–630. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630>.

REFERENCES

- Vlasov T. D., Petrishchev N. N., Lazovskaya O. A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? *Herald of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 76–84. (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84>.
- El'skiy I. K., Vasiliev A. A., Smirnov N. L. Efficiency of prognostic scales in stratification of acute pancreatitis. Literature review. *Surgical practice*, 2020, vol. 3, pp. 17–28. (In Russ.). <http://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-17-28>.
- Kiselev V. V., Zhigalova M. S., Petrikov S. S. et al. Diagnostics and treatment of manifestations of endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*, 2023, vol. 12, no. 4, pp. 538–545. (In Russ.). <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545>.
- Matyukhin V. V., Maskin S. S., Aleksandrov V. V. et al. Endothelial dysfunction in trauma: pathogenesis, clinical significance, diagnosis and treatment. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*, 2024, vol. 13, no. 4, pp. 617–630. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630>.

5. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 2. – С. 21–25. <http://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25>.
6. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>.
7. Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 9. – С. 113–119. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4061>.
8. De-Madaria E., Buxbaum J. L., Maisonneuve P. et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, № 11. – P. 989–1000. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2202884>.
9. Gad M. M., Simons-Linares C. R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies // World Journal Gastroenterol. – 2020. – Vol. 26. – P. 1098–1106. <http://doi.org/10.3748/wjg.v26i10.1098>.
10. Garg P. K., Singh V. P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – P. 2008–2023. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.
11. Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? // Pulmonary Circulation. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1–18. <http://doi.org/10.1177/2045894018758528>.
12. Rangarajan S., Richter J. R., Richter R. P. et al. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 and its role in driving disease pathogenesis and progression // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 823–840. <http://doi.org/10.1369/00221554209370877>.
13. Storch A. S., de Mattos J. D., Alves R. et al. Methods of endothelial function assessment: description and applications // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 262–273. <http://doi.org/10.5935/2359-4802.20170034>.
14. Yaowmaneerat T., Sirinawasatien A. Update on the strategy for intravenous fluid treatment in acute pancreatitis // World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. – 2023. – Vol. 14, № 3. – P. 22–32. <https://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v14.i3.22>.
5. Moskalets O. V. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*, 2018, no. 2, pp. 21–25. (In Russ.). <http://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25>.
6. Stepanova T. V., Ivanov A. N., Tereshkina N. E. et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 34–41. (In Russ.). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>.
7. Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhiioeva O. N. et al. The importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2024, vol. 23, no. 9, pp. 113–119. (In Russ.). <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4061>.
8. De-Madaria E., Buxbaum J. L., Maisonneuve P. et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 387, no. 11, pp. 989–1000. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2202884>.
9. Gad M. M., Simons-Linares C. R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World Journal Gastroenterol*, 2020, vol. 26, pp. 1098–1106. <http://doi.org/10.3748/wjg.v26i10.1098>.
10. Garg P. K., Singh V. P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2019, vol. 156, pp. 2008–2023. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.
11. Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulmonary Circulation*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 1–18. <http://doi.org/10.1177/2045894018758528>.
12. Rangarajan S., Richter J. R., Richter R. P. et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2020, vol. 68, no. 12, pp. 823–840. <http://doi.org/10.1369/00221554209370877>.
13. Storch A. S., de Mattos J. D., Alves R. et al. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 262–273. <http://doi.org/10.5935/2359-4802.20170034>.
14. Yaowmaneerat T., Sirinawasatien A. Update on the strategy for intravenous fluid treatment in acute pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2023, vol. 14, no. 3, pp. 22–32. <https://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v14.i3.22>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Никитина Екатерина Владимировна

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК УО, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27.
E-mail: katarinaanaest@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-4744-6838

Илюкевич Георгий Владимирович

д-р мед. наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет, 220083, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83.
E-mail: georgi_ilukevich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3474-621X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Nikitina Ekaterina V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of FAT and Staff and SR, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27, Frunze str., Vitebsk, Belarus, 210009.
E-mail: katarinaanaest@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-4744-6838

Ilukevich Georgy V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo str., Minsk, Belarus, 220083.
E-mail: georgi_ilukevich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3474-621X



Клинические показатели эффективности терапии олокизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19

С. Р. ХОБОТНИКОВА^{1*}, Д. Н. ХОБОТНИКОВ¹, А. Ю. АСИНОВСКАЯ¹, О. С. ПОПОВ¹, О. И. БЛИЗНЮК¹, А. М. САРАНА^{3,4},
А. В. ЩЕГОЛЕВ², С. Г. ЩЕРБАК^{1,3}

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия имени С. М. Нирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 01.09.2025 г.; дата рецензирования 16.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Новая форма коронавируса δ (SARS-CoV-2) явилась причиной развития всемирной пандемии COVID-19 в 2019–2022 гг., унесшей более 7 млн жизней. Инфицирование COVID-19 сопровождается быстрым ухудшением здоровья пациентов с развитием генерализованной системной воспалительной реакции вследствие усиленной продукции цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) – цитокинового шторма (ЦШ). Для купирования этого состояния предложено использовать моноклональные антитела против IL-6 – тоцилизумаб, олокизумаб.

Цель – изучить клиническую эффективность ингибитора IL-6 (олокизумаба) на фоне стандартной (базовой) терапии у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В клиническое ретроспективное исследование были включены 266 пациентов (124 мужчин и 142 женщин в возрасте 19–103 лет, $75,6 \pm 13,6$ лет), у которых был получен положительный результат ПЦР теста на наличие РНК SARS-CoV-2, находившихся на лечении в ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга» в 2020–2024 гг. Основными конечными точками исследования были биологическая смерть или выписка из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Все пациенты получали базовую антибактериальную и противовирусную терапию с помощью фавипиравира или ремдесивира. У 103 пациентов с ЦШ применяли олокизумаб ($n = 87$).

Результаты. Применение олокизумаба сопровождалось снижением степени дыхательной недостаточности ($0,11 \pm 0,05$ балл против $1,94 \pm 0,23$ балл, $p < 0,000001$), количества баллов по шкале NEWS ($0,59 \pm 0,10$ против $6,41 \pm 0,84$ балл, $p < 0,000001$), формы заболевания по КТ ($1,79 \pm 0,09$ против $3,27 \pm 0,30$ балл, $p < 0,000001$), а также процента гидроторакса ($26,4 \pm 5,0\%$ против $64,7 \pm 11,0\%$, $p < 0,0026$) и индекса коморбидности ($3,88 \pm 0,31$ против $6,17 \pm 0,66$ балл, $p < 0,0018$) у выписанных пациентов по сравнению с группой летального исхода. Кроме того, терапия олокизумабом сопровождалась значительным снижением уровня IL-6 к 3-м суткам как у пациентов с выпиской ($42,19 \pm 6,29$ пг/мл, $p < 0,0001$), так и с летальным исходом ($83,64 \pm 22,769$ пг/мл, $p = 0,004658$) по сравнению с исходными значениями при поступлении. Наблюдалось значимое снижение уровня IL-6 у пациентов с выпиской по сравнению с группой летального исхода ($p = 0,002415$). Повышение уровня IL-6 свыше 50 пг/мл у пациентов с COVID-19 при терапии олокизумабом значимо ($p = 0,0002$) ассоциировалось с увеличением риска летального исхода в 14,3 раза. Повышение степени дыхательной недостаточности более 1 балла, уровня заболеваемости по шкале NEWS более 4–5 баллов, формы заболевания по КТ выше 2 баллов и индекса коморбидности более 5 баллов увеличило риск летального исхода у пациентов, получавших олокизумаб в 7,4, 91,1, 6,2 и 12,6 раза соответственно. Назначение олокизумаба привело к показателю выписки 80,5% ($n = 70$, $p < 0,0001$).

Выводы. Применение олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 было эффективным по клиническим показателям: степени дыхательной недостаточности, количеству баллов по шкале NEWS, форме заболевания по КТ, проценту гидроторакса и индексу коморбидности, а также уровню IL-6, которые могут быть использованы в качестве критериев эффективности терапии у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: антицитокиновая терапия, инфекция COVID-19, интерлейкин-6, олокизумаб, эффективность терапии

Для цитирования: Хоботникова С. Р., Хоботников Д. Н., Асиновская А. Ю., Попов О. С., Близнюк О. И., Сарана А. М., Щеголев А. В., Щербак С. Г. Клинические показатели эффективности терапии олокизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 86–96. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-86-96>.

Clinical indicators of the efficacy of therapy with olokizumab in patients with COVID-19 infection

SVETLANA R. KHOBOTNIKOVA^{1*}, DMITRY N. KHOBOTNIKOV¹, ANNA Yu. ASINOVSKAYA¹, OLEG S. POPOV¹, OLGA I. BLIZNYUK¹,
ANDREY M. SARANA^{3,4}, ALEXEY V. SHCHEGOLEV², SERGEY G. SHCHERBAK^{1,3}

¹ City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Health Committee of the Saint Petersburg Administration, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 01.09.2025; review date 16.11.2025

ABSTRACT

Introduction. A new form of coronavirus δ (SARS-CoV-2) caused the development of the global COVID-19 pandemic in 2019–2022, which claimed more than 7 million lives. COVID-19 infection is accompanied by a rapid deterioration in the health of patients with the development of a generalized systemic inflammatory response due to increased production of cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) is a cytokine storm (CS). To relieve this condition, it is proposed to use monoclonal antibodies against IL-6 – tocilizumab, olokizumab.

The objective was to investigate the clinical efficacy of the inhibitor of IL-6 (olokizumab) against the background of standard (basic) therapy in patients with severe COVID-19 infection.

Materials and methods. A single-center clinical retrospective study included 266 patients (124 men and 142 women, aged 19–103, 70.7 ± 15.4 years) who had a positive PCR test result for the presence of SARS-CoV-2 RNA and were treated at the City Hospital No. 40 of the Kurortny District of

St. Petersburg in 2020–2024. The main endpoints of the study were biological death or discharge from the intensive care unit (ICU). All patients received basic antibacterial and antiviral therapy with favipiravir or remdesivir. Olokizumab ($n = 87$) was used in 103 patients with CS.

Results. The use of olokizumab was accompanied by a decrease in the degree of respiratory failure (0.11 ± 0.05 points versus 1.94 ± 0.23 points, $p < 0.000001$), the number of points on the NEWS scale (0.59 ± 0.10 versus 6.41 ± 0.84 points, $p < 0.000001$), the form of the disease according to CT (1.79 ± 0.09 versus 3.27 ± 0.30 points, $p < 0.000001$), as well as the percentage of hydrothorax ($26.4 \pm 5.0\%$ versus $64.7 \pm 11.0\%$, $p < 0.0026$) and the comorbidity index (3.88 ± 0.31 versus 6.17 ± 0.66 points, $p < 0.0018$) in discharged patients compared to the fatal outcome group. In addition, olokizumab therapy was accompanied by a significant decrease in IL-6 levels by day 3 in both discharged (42.19 ± 6.29 pg/ml, $p < 0.0001$) and fatal (83.64 ± 22.769 pg/ml, $p = 0.004658$) patients compared to baseline values upon admission. There was a significant decrease in IL-6 levels in discharged patients compared to the fatal group ($p = 0.002415$). An increase in IL-6 levels above 50 pg/ml in COVID-19 patients treated with olokizumab was statistically significantly ($p = 0.0002$) associated with a 14.3 – fold increase in the risk of death. An increase in the respiratory failure degree over 1 point, NEWS morbidity level over 4–5 points, CT disease form over 2 points, and comorbidity index over 5 points increased the risk of death in patients receiving olokizumab by 7.4, 91.1, 6.2, and 12.6 times, respectively. Olokizumab administration resulted in a discharge rate of 80.5% ($n = 70$, $p < 0.0001$).

Conclusions. The use of olokizumab in patients with severe COVID-19 was effective in terms of clinical parameters: the degree of respiratory failure, the number of points on the NEWS scale, the form of the disease on CT, the percentage of hydrothorax and the comorbidity index, as well as the level of IL-6, which can be used as criteria for the effectiveness of therapy in patients with COVID-19.

Keywords: anticytokine therapy, COVID-19 infection, interleukin-6, olokizumab, therapy efficacy

For citation: Khabotnikova S. R., Khabotnikov D. N., Asinovskaya A. Yu., Popov O. S., Bliznyuk O. I., Sarana A. M., Shchegolev A. V., Shcherbak S. G., Clinical indicators of the efficacy of therapy with olokizumab in patients with COVID-19 infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-86-96>.

* Для корреспонденции:

Дмитрий Николаевич Хоботников
E-mail: Xobotnikov@yandex.ru

* Correspondence:

Dmitriy N. Khabotnikov
E-mail: Xobotnikov@yandex.ru

Введение

Коронавирусы (CoV) являются возбудителями острого тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV), впервые вызвавшего вспышку глобальной эпидемии в 2002 г., когда было зафиксировано свыше 8000 случаев заражения, из которых 10% завершились летальным исходом [20]. В декабре 2019 г. в Китае была зафиксирована новая форма коронавируса δ (SARS-CoV-2), которая стала причиной глобальной пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), распространившейся в 2020–2022 гг. на все страны мира, включая и Россию [25]. К настоящему времени пандемия вызвала 704 753 890 случаев инфицирования и более 7 010 681 летальных исходов во всем мире [16].

Клинический спектр проявлений COVID-19 крайне широк и варьирует от полного отсутствия до проявления симптомов острого респираторного вирусного заболевания – повышенной температуры тела (90%), кашля (80%), одышки (30%), утомляемости (40%), заложенности в грудной клетке (20%), боли в горле, насморка, снижения обоняния и вкуса, конъюнктивита, пневмонии вплоть до опасных для жизни осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, полиорганную недостаточность [39]. Эти патологические состояния наиболее часто приводят к летальности пациентов трудоспособного возраста ($59,7 \pm 13,3$ года) с хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (23,7–30%), сахарным диабетом (16,2%), метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (5,8%), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), никотиновой зависимостью, воспалительными заболеваниями кишечника и онкологической патологией [4, 18, 33]. Клиническая картина у пациентов, входящих в группы риска, характеризуется развитием «син-

дрома взаимногоотягощения», сопровождающегося прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточностью, что, в конечном итоге, утяжеляет их состояние и приводит к трудовым потерям, ранней инвалидизации и высокой летальности. Смертность госпитализированных пациентов колеблется от 15% до 20% и выше среди нуждающихся в интенсивной терапии [36].

Центральной в патофизиологии болезни COVID-19 является иммунная дисфункция с выраженной неконтролируемой генерализованной системной воспалительной реакцией вследствие усиленной продукции воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) – цитокиновый шторм (ЦШ). COVID-19-ассоциированный ЦШ является уникальной формой гипervоспалительной реакции, требующей разработки критериев его установления [7, 21]. К настоящему времени терапия пациентов с ЦШ и тяжелой формой COVID-19 инфекции включает использование антиковидной плазмы, глюкокортикоида – дексаметазона, ингибитора Janus киназ-1,2 (JUK-1,2) – тофацитиниба, моноклональных антител против IL-6 – олокизумаба и против рецептор-связывающего домена белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2 – бамланивимаба и этесевимаба [7, 10, 11, 17, 24, 32, 37]. Кроме того, применяются низкомолекулярные синтетические препараты, блокирующие репликацию вируса, такие как фавипиравир, молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир. Вместе с тем, остаются неизученными клинические критерии использования тофацитиниба, олокизумаба и левилимаба на фоне проведения стандартной терапии для прогнозирования исхода у пациентов с ЦШ и тяжелой формой инфекции COVID-19. Результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 оказались противоречивыми [2, 14].

Противовирусная терапия у пациентов с инфекцией COVID-19 Antiviral therapy in COVID-19 patients

Препарат, форма	Масса тела	Схема применения	Период
Фавипиравир, таблетки	Меньше 75 кг	по 1600 мг, 2 раза/сутки по 600 мг, 2 р/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки
Фавипиравир, таблетки	75 кг и больше	по 1800 мг, 2 раза/сутки по 800 мг, 2 раза/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки
Фавипиравир, раствор для инфузий, внутривенно (в/в)		по 1600 мг, 2 раза/сутки по 800 мг, 2 раза/сутки	2 ч в 1-е сутки 2–10-е сутки
Ремдесивир, в/в		200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида), 1 раз 100 мг, 1 раз/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки

Цель – изучить клиническую эффективность ингибитора IL-6 (олокизумаба) на фоне стандартной (базовой) терапии у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Пациенты. В ретроспективное когортное клиническое исследование включены клинические, анамнестические данные, полученные о 266 пациентах (124 мужчин и 142 женщины в возрасте 19–103, $70,7 \pm 15,4$ лет) с положительным результатом ПЦР теста на наличие РНК SARS-CoV-2, находившихся на лечении в ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга» ГБ № 40 с апреля 2020 по октябрь 2024 гг.

Критерии включения: 1) возраст пациента старше 18 лет; 2) положительный результат при проведении ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2.

Критерии исключения: 1) нарушение сознания; 2) нестабильная гемодинамика; 3) тяжелое течение других соматических, в том числе онкологических заболеваний.

Основными конечными точками исследования были биологическая смерть или выписка из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Исследование одобрено экспертным советом по этике Санкт-Петербургской городской больницы № 40, протокол № 205 от 2 ноября 2021 г. и проведено в соответствии с общими принципами обсервационного исследования.

Клинические методы и терапия пациентов с инфекцией COVID-19. Все пациенты поступили на стационарное лечение в ОРИТ в экстренном порядке. Обязательным было оказание всего объема медицинских услуг в соответствии с действовавшей на момент госпитализации версией клинических рекомендаций [23]. У пациентов собран анамнез и проведено обследование с оценкой показателей гемодинамики, дыхательной системы (ЧСС, АД, SpO₂) по шкале NEWS. Оценку степени дыхательной недостаточности проводили по следующим показателям: ЧДД, SpO₂, выраженность цианоза, уровень сознания. В день поступления производили забор биоматериала, выполняли компьютерную томографию (КТ) с оценкой формы заболевания по 4-разрядной шкале и степени дыхательной недостаточности, при необходимости применяли дополнительные инструментальные методы.

Все пациенты получали этиотропную антибактериальную и противовирусную терапию с помощью фавипиравира или ремдесивира согласно актуальным на момент госпитализации методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции.

Противовирусная терапия. Схемы лечения представлены в таблице [13].

Антицитокиновая терапия. Данный вид лечения проведен в дополнение к этиотропной (противобактериальной и противовирусной) терапии у 149 (56%) пациентов с ЦШ. При этом антицитокиновая терапия включала применение гуманизированных моноклональных антител против ИЛ-6 (олокизумаб – 87) [10, 11, 17, 24, 32, 37].

Клинический и биохимический анализ крови. Забор крови для анализа проводили *cito* и в плановом порядке из кубитальной вены пациента в положении сидя или лежа на спине в вакуумную пробирку с последующей доставкой в клиничко-диагностическую лабораторию. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 [13, 19, 34]. Биохимический анализ крови, в том числе определение концентраций СРБ, Д-димера, фибриногена, прокальцитонина (по показаниям), глюкозы, креатинина, мочевины осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 [13]. Коагулограмму выполняли на автоматическом коагулометре STA-Compact Max согласно протоколу производителя [34].

Определение уровня IL-6 с помощью иммуноферментного анализа. Определение уровня IL-6 человека проводили с использованием тест-набора для иммуноферментного анализа (BD Biosciences, США). Для этого в каждую из лунок 96-луночного планшета (Nunc, Дания) вносили 100 мкл моноклональных антител человека к IL-6, разведенных в покрывающем буфере (0,1М карбонат натрия, pH = 9,5) и инкубировали при 4°C в течение 12 часов. Удаляли избыток антител и пятикратно промывали 300 мкл промывочным раствором (ФСБ с 0,05%-м твин-20). В каждую лунку добавляли 200 мкл буфера для анализа (ФСБ с 10% ЭТС) и оставляли на 1 час при комнатной температуре. После удаления реагентов и пятикратного промывания в лунки вносили по 100 мкл каждого образца и выдерживали в течение 2 часов при 20 °C. Пятикратно отмывали промывочным буфером. В каждый образец вносили

по 100 мкл рабочей смеси вторичных моноклональных антител человека к ИЛ-6, конъюгированных с биотин/стрептовидин-пероксидазой и инкубировали 1 час при 20 °С. Пятикратно отмывали и вносили 100 мкл/лунку раствора субстрата (ортофенилендиамин и пероксид водорода) и ставили планшет на 30 мин в защищенное от света место при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 5 мкл/пробу стоп-реагента (2М серной кислоты). Через полчаса проводили измерения при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе Biotek 808 [30].

Компьютерная томография. Всем пациентам с инфекцией COVID-19 при поступлении и для определения эффективности терапии в течение пребывания в стационаре проводили оценку степени поражения легких на компьютерных рентгеновских томографах Somatom Emotion 16 SIEMENS и REVOLUTION EVO 128, а также комбинированной системы позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии BIOGRAPHmCT-X SIEMENS.

Пульсоксиметрия и определение оксигенации крови. Для оценки степени оксигенации крови применяли пульсоксиметр при вдыхании воздуха комнатной температуры в покое и в положении пациента, обуславливающего оптимальную оксигенацию [27].

Оксигенационная терапия. Высокопоточную оксигенацию и неинвазивную вентиляцию (CPAP-терапию) осуществляли пациентам в тяжелом состоянии в условиях ОРИТ соответственно при помощи аппарата Airvo 2 и Drager с использованием лицевых масок. Пациенты с признаками гипоксемии получали кислород через контур-маски до достижения оксигенации (SpO_2) = 93–95% под контролем уровня углекислого газа крови. Также этой группе пациентов проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с индивидуальным подбором режима проведения и учетом динамики объективного состояния больного в режиме реального времени.

Генетические методы. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 из мазков носоглотки проводили на станциях MagnaPure System (Roche) и KingFisher™. Отбор положительных образцов (с $Cq < 25$) для дальнейшего исследования осуществляли методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ОТ-ПЦР) с одним из наборов для диагностики вируса SARS-CoV-2 в клиническом материале (Пастеровский НИИ ЭМ) и GeneFinder™ COVID-19 plus RealAmp на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System [22].

Статистические методы. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). Статистическую обработку данных проводили с помощью приложения GraphPad Prism 8.01. Частотные характеристики качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов, критериев Пирсона и Фишера. Для сравнения смертности и тяжести заболевания в группах использовали точный критерий

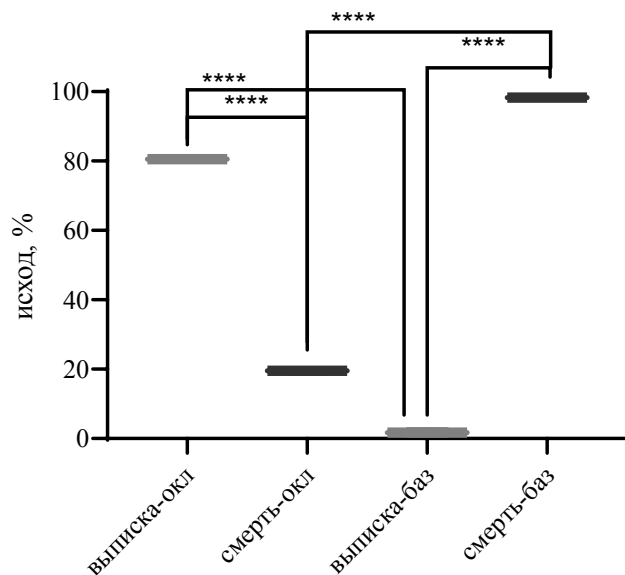


Рис. 1. Эффективность применения олокизумаба и этиотропной терапии у пациентов с COVID-19 инфекцией в зависимости от исхода. Статистически значимые отличия при ** $p < 0,0001$. Окл – олокизумаб, баз – базовая терапия**

Fig. 1. Efficacy of olokizumab and etiotropic therapy in COVID-19 patients depending on outcome. Statistically significant differences at ** $p < 0.0001$**

Фишера. Сравнение частот проводили по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб) назначен 87 пациентам с тяжелой формой COVID-19 (рис. 1). Применение олокизумаба оказалось эффективным: выписка составила 80,5% ($n = 70$, $p < 0,0001$). Лечение олокизумабом было также более эффективным по сравнению с базовой терапией (80,5% против 1,7%, $p < 0,0001$).

Были проанализированы клинические показатели: степень дыхательной недостаточности, тяжесть по шкале NEWS, форма заболевания по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, наличие гидроторакса у пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19, получавших терапию олокизумабом (рис. 2).

Применение олокизумаба сопровождалось снижением степени дыхательной недостаточности ($0,11 \pm 0,05$ балл против $1,94 \pm 0,23$ балл, $p < 0,000001$), количеством баллов по шкале NEWS ($0,59 \pm 0,10$ против $6,41 \pm 0,84$ балл, $p < 0,000001$), формы заболевания по КТ ($1,79 \pm 0,09$ балл против $3,27 \pm 0,30$ балл, $p < 0,000001$), а также процента гидроторакса ($26,4 \pm 5,0\%$ против $64,7 \pm 11,0\%$, $p < 0,0026$) и индекса коморбидности ($3,88 \pm 0,31$ балл, против $6,17 \pm 0,66$ балл, $p < 0,0018$) у выписанных пациентов по сравнению с группой с летальным исходом.

Для подтверждения эффективности терапии олокизумабом у пациентов оценивали максимальный уровень ИЛ-6 при поступлении и на 3-и сутки терапии (рис. 3).

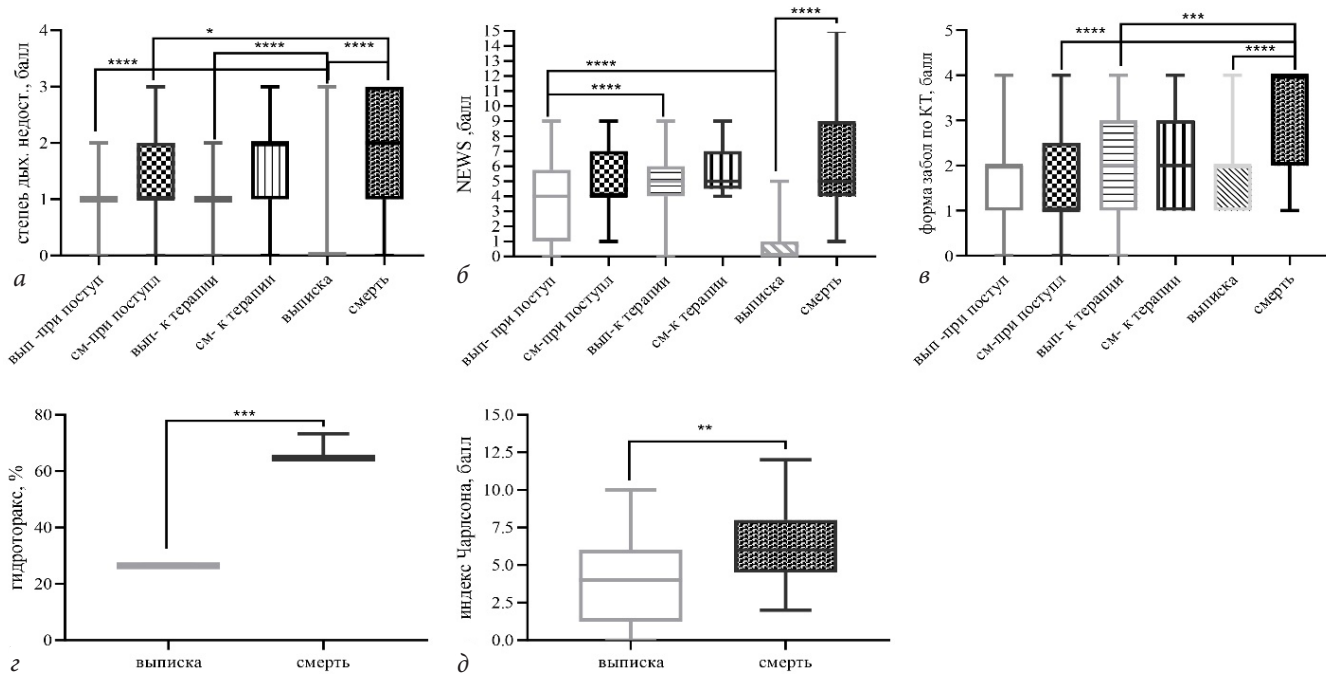


Рис. 2. Выписка и исход инфекции COVID-19 у пациентов, получавших терапию олокизумабом в зависимости от:
 а – степени дыхательной недостаточности; б – балла по шкале NEWS; в – формы заболевания по КТ; г – наличия гидроторакса;
 д – индекса коморбидности Чарльсона. Статистически значимые отличия при * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$
Fig. 2. Discharge and outcome of COVID-19 infection in patients receiving olokizumab therapy depending on:
 а – the degree of respiratory failure; б – the NEWS score; в – the form of the disease according to CT; г – the presence of hydrothorax;
 д – the Charlson comorbidity index. Statistically significant differences at * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

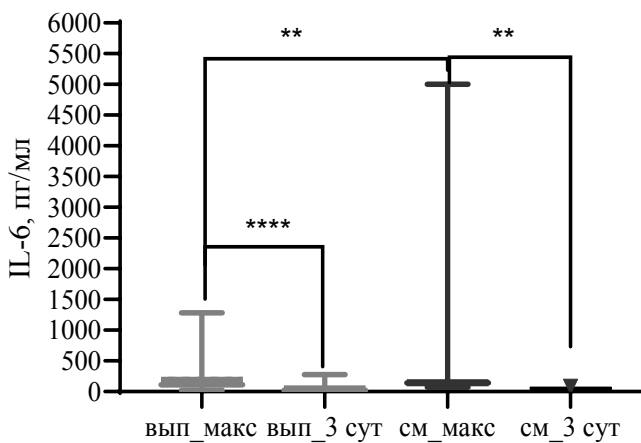


Рис. 3. Уровень IL-6 у пациентов с выпиской и летальным исходом от инфекции COVID-19, получавших терапию олокизумабом. Статистически значимые отличия при
 ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$
Fig. 3. IL-6 levels in patients with discharge and death from COVID-19 infection, who received therapy with olokizumab. Statistically significant differences at
 ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Данные рис. 3 показывают, что терапия олокизумабом сопровождалась значительным снижением уровня IL-6 к 3-м суткам, как у пациентов с выпиской ($42,19 \pm 6,29$ пг/мл, $p < 0,0001$) и с летальным исходом ($83,64 \pm 22,769$ пг/мл, $p = 0,004658$) по сравнению с исходными значениями при поступлении ($184,11 \pm 23,75$ и $630,98 \pm 328,29$ пг/мл соответственно). Также следует отметить, что у пациентов с выпиской по сравнению с группой летального исхода уровень IL-6 был даже статистически зна-

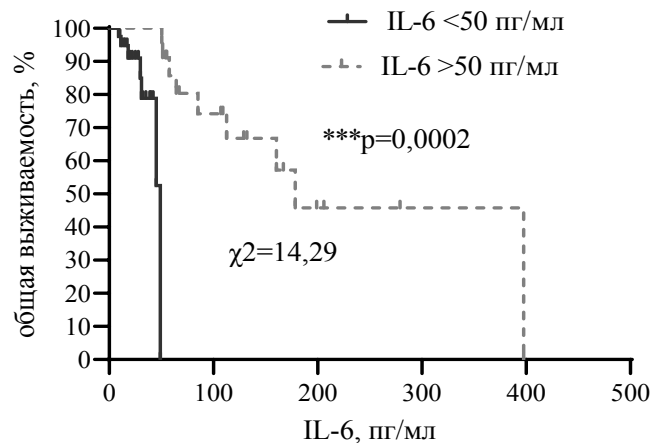


Рис. 4. Ассоциация уровня IL-6 у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом. Статистически значимые отличия при IL-6 50 пг/мл * – $p = 0,00102$**
Fig. 4. Association of IL-6 levels in patients with COVID-19 infection treated with olokizumab with clinical outcome. Statistically significant differences at IL-6 50 pg/ml * – $p = 0,00102$**

чимо ниже при поступлении ($184,11 \pm 23,75$ против $630,98 \pm 328,29$ пг/мл, $p = 0,002415$).

Повышение уровня IL-6 выше 50 пг/мл у пациентов с COVID-19 при терапии олокизумабом статистически значимо ($\chi^2 = 14,29$, $p = 0,0002$) ассоциировалось с увеличением риска летального исхода (рис. 4).

Результаты, представленные на рис. 5, показывают, что степень дыхательной недостаточности выше 1 балла была ассоциирована с увеличением риска

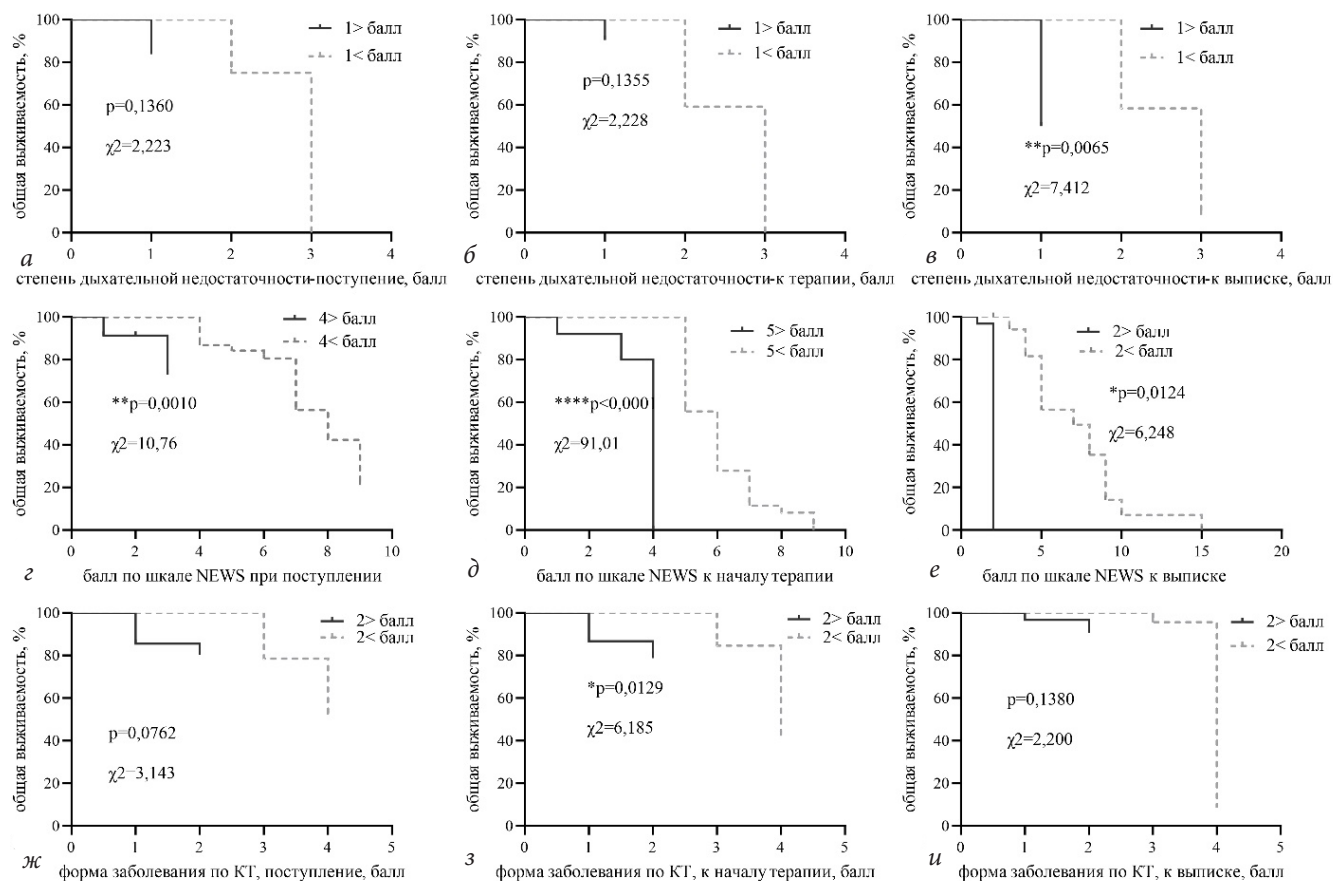


Рис. 5. Ассоциация степени дыхательной недостаточности (а-в); балла по шкале NEWS (г-е); формы заболевания (ж-и) по КТ у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом.

Статистически значимые отличия при * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,0001$

Fig. 5. Association of degree of respiratory failure (a–v), score on the NEWS scale (z–e); form of the disease (ж–и) on CT in patients with COVID-19 infection who received olokizumab therapy with a clinical outcome. Statistically significant differences at * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.0001$**

летального исхода лишь при выписке ($\chi^2 = 7,412$, $p = 0,0065$). Тогда как увеличение балла по шкале NEWS более 4, 5 и 2 повышало риск летального исхода соответственно в 10,7 раза при поступлении ($\chi^2 = 10,76$, $p = 0,001$), в 91 раз к началу терапии ($\chi^2 = 91,01$, $p < 0,0001$) и в 6,3 раза к выписке ($\chi^2 = 6,248$, $p = 0,0124$). Увеличение более 2 баллов для заболевания по КТ к началу терапии повышало риск летального исхода в 6,2 раза ($\chi^2 = 6,185$, $p = 0,0129$).

Повышение индекса коморбидности Чарлсона более 5 баллов увеличивало риск летального исхода у пациентов, получавших терапию олокизумабом, в 12,6 раза (рис. 6).

Обсуждение

В настоящем клиническом исследовании оценивали эффективность применения ингибиторов IL-6 олокизумаба на фоне базового лечения у 87 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Развитие ЦШ вызвано усилением синтеза и секреции цитокинов и прежде всего IL-6, что приводит к чрезмерной активации систем врожденного и адаптивного иммунитета [28]. В связи с этим было предложено использовать при ЦШ у пациентов с COVID-19

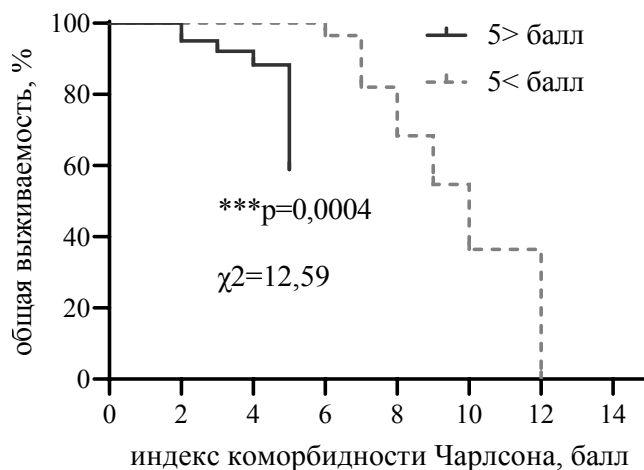


Рис. 6. Ассоциация индекса коморбидности Чарлсона у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом.

Статистически значимые отличия при *** – $p = 0,0004$

Fig. 6. Association of Charlson comorbidity index in patients with COVID-19 infection who received olokizumab therapy with a clinical outcome. Statistically significant differences at * – $p = 0.0004$**

ингибиторы рецептора IL-6, например, тоцилизумаб, который ранее применялся для лечения ревматоидного артрита [29]. Метаанализ 1302 случаев

COVID-19 показывает, что уровень IL-6 был в 3 раза выше у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с легкой и умеренной формами ($p < 0,001$), а исходная высокая концентрация IL-6 коррелировала с развитием двустороннего повреждения легких ($p = 0,001$) [15]. Другие исследования показали, что повышение концентрации IL-6 ассоциировано с прогрессированием ОРДС ($p = 0,03$) и увеличением риска летального исхода [38]. Этот вывод согласуется с результатами настоящего исследования, показавшего, что увеличение IL-6 более 50 пг/мл повышало риск летального исхода в 14,3 раза (рис. 4). J. Martínez-Sanz et al. было проведено крупное наблюдательное исследование с участием 1229 пациентов в клиниках Испании, 260 (21%) из которых получили терапию тоцилизумабом по сравнению с 969 лицами, не получавшими лечение тоцилизумабом. В группе лечения тоцилизумабом отмечено снижение уровня смертности (ОШ = 0,38, 95%ДИ = 0,16–0,72, $p = 0,005$), а также необходимости перевода в ОРИТ (ОШ = 0,38, 95%ДИ = 0,19–0,81, $p = 0,011$) [26]. Необходимо отметить, что эффективность противовирусных препаратов зависит от времени их назначения и повышается при раннем (в первые несколько суток после появления симптомов) применении, когда наблюдается активная репликация SARS-CoV-2 вируса [2].

Во время пандемии COVID-19 потребность в ингибиторах рецептора ИЛ-6, прежде всего тоцилизумаба, резко увеличилась, что привело к дефициту этого препарата. Поэтому в России компанией Биокад было разработано моноклональное антитело против IL-6R (левилимаб, BCD-089, Biocad), а компанией Р-Фарм – G4/к моноклональное антитело против IL-6 олокизумаб [5]. В Российской Федерации олокизумаб был одобрен также для лечения гипервоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19. В контролируемых рандомизированных исследованиях тоцилизумаб у пациентов с COVID-19 вводили внутривенно, но в России использовали подкожное применение ингибиторов ИЛ-6. Например, С. С. Бобкова и др. (2021) провели одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование, в котором сравнили эффективность внутривенного и подкожного введения тоцилизумаба, левелимаба и олокизумаба у 400 пациентов с COVID-19 тяжелой степени [2]. Конечными точками исследования были развитие сепсиса и летальный исход. Авторы не обнаружили значимых отличий ($p = 0,293$) между показателями летального исхода среди пациентов, которым тоцилизумаб вводили подкожно и внутривенно. Также не удалось выявить значимых различий ($p = 0,259$) при сравнении количества летальных исходов в зависимости от применяемых препаратов [2]. Таким образом, в этом исследовании олокизумаб по эффективности не уступал тоцилизумабу. Напротив, в другом многоцентровом клиническом исследовании, проведенном на 610 пациентах, инфицирован-

ных SARS-CoV-2, однократное внутривенное или подкожное применение олокизумаба (160 мг/мл, 0,4 мл) приводило к улучшению клинических показателей (температуры тела $p < 0,05$, формы заболевания по КТ $p = 0,002$, длительности госпитализации, $p < 0,001$ и кислородотерапии $p < 0,001$) [1].

Олокизумаб применяют и в виде внутривенных инфузий в случае быстрого ухудшения состояния пациента с COVID-19, например, при развитии сильной гипоксии или недостаточного ответа на первую дозу [5].

В данном исследовании установлено, что применение олокизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 сопровождалось уменьшением к выписке степени дыхательной недостаточности, количества баллов по шкале NEWS, формы заболевания по КТ (рис. 2). В ранее проведенном автором с коллегами ретроспективном клиническом исследовании с участием 273 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19 применение левелимаба (324 мг подкожно) привело к показателю выписки 92,7% ($n = 253$), а уровень смертности составил 6,2% ($n = 17$) [8]. У выписанных пациентов отмечались снижение частоты применения оксигенотерапии, положительная динамика клинико-лабораторных параметров (снижение уровня СРБ, повышение сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов) и периода госпитализации [8]. Т. В. Гома и др. (2022) также показали, что применение олокизумаба у 41 пациента с COVID-19-пневмонией сопровождалось значимым повышением уровней С-реактивного белка (СРБ, 50,9 против 32,2 мг/л, $p = 0,009$) и фибриногена (6,0 против 5,2 г/л, $p = 0,005$) по сравнению с группой контроля, не получавшей препарат [3]. Напротив, скорость оседания эритроцитов при выписке пациентов, получавших олокизумаб, была статистически значимо ниже (9,0 против 13,0 мм/ч, $p = 0,018$), чем в контроле. Исследователи делают вывод, что применение олокизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19-пневмонии оказывало положительное влияние на лабораторные показатели крови [3]. Н. А. Половинкин и др. (2021) также отмечают уменьшение показателей СРБ и IL-6 у 100% ($n = 25$) пациентов с COVID-19, получавших внутривенно или подкожно олокизумаб (160 мг/мл, 0,4 мл) в дополнение к стандартной терапии на 11-е сутки после манифестации заболевания. В этом исследовании выписка пациентов составила 88% [6]. Кроме того, А. Н. Кузовлев и др. (2022) установили, что уровни СРБ выше 200 мг/л и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше 300 МЕ/л служат независимыми предикторами (ОШ 3,05; 95%-й ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$ и ОШ 3,65; 95%-й ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$) летального исхода у пациентов с COVID-19-инфекцией ($n = 403$) [4].

При сравнении клинической эффективности применения олокизумаба ($n = 62$, 64 мг однократно внутривенно) и ингибитора JAK-киназ упадацитиниба ($n = 63$, перорально) у 125 пациентов с легким и средне-тяжелым течением COVID-19 на 4-е сутки терапии не наблюдалось статистически значимых

отличий по частоте наступления клинического улучшения согласно шкале Всемирной организации здравоохранения (уровней лейкоцитов, нейтрофилов, температура тела: 98,39%, против 98,41%, $p = 0,734$), а также по уровню СРБ ($p = 0,503$) [9]. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота госпитализации пациентов в стационар, частота перевода в ОРИТ, назначении респираторной терапии и терапии «спасения» моноклональными антителами против IL-1, IL-6 [9].

Заключение

В настоящем исследовании установлена эффективность клинического применения олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19-инфекции, что подтверждается снижением к выписке показателей степени дыхательной недостаточности, количества баллов по шкале NEWS, формы заболевания по КТ, а также частоты развития гидроторак-

са и индекса коморбидности в сравнении с группой пациентов с летальным исходом. Кроме того, все вышеперечисленные показатели были статистически значимо ассоциированы с увеличением риска летального исхода у пациентов, получавших олокизумаб. Эти показатели могут быть использованы в качестве клинических критериев эффективности применения олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Эффективность олокизумаба также подтверждена снижением уровня IL-6 к 3-м суткам терапии у пациентов. Показано, что увеличение уровня IL-6 выше 50 пг/мл сопровождалось возрастанием риска летального исхода в 14,3 раза. Результаты исследования указывают на хорошую эффективность и безопасность олокизумаба в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. Своевременное введение препарата у пациентов обеспечивает наилучшие клинические исходы COVID-19-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Щеголев А. В. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2012 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests. Schegolev A. V. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2012, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В. Н., Игнатова Г. Л., Прибыткова О. В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92, № 12. - С. 148–154. <http://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
2. Бобкова С. С., Жуков А. А., Проценко Д. Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова. - 2021. - Т. 1. - С. 69–76.
3. Гома Т. В., Калягин А. Н., Рыжкова О. В. и др. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica. - 2022. - Т. 7, № 5–2. - С. 86–95. <http://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.9>.
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. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17>.
5. Новиков П. И., Бровко М. Ю., Акуликина Л. А. и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов // Клиническая фармакология и терапия. - 2022. - Т. 32, № 2. - С. 51–56. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-51-56>.
6. Половинкин Н. А., Николаева А. А., Савинчева А. С. и др. Применение олокизумаба у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) в реальной клинической практике // Тенденции развития науки и образования. - 2021. - Т. 72, № 2. - С. 45–49. <http://doi.org/10.18411/lj-04-2021-56>.

REFERENCES

1. Antonov V. N., Ignatova G. L., Pribytkova O. V. et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 148–154. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
2. Bobkova S. S., Zhukov A. A., Protsenko D. N. et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Review. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 1, pp. 69–76. (In Russ.).
3. Goma T. V., Kalyagin A. N. et al. Efficacy of olokizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta Biomedica Scientifica*, 2022, vol. 7, no. 5–2, pp. 86–95. (In Russ.). <http://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.9>.
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.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17>.
5. Novikov P., Brovko M., Akulnikina L. et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.*, 2022, vol. 31, no. 2, pp. 51–56. (In Russ.). <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-51-56>.
6. Polovinkin N. A., Nikolaeva A. A., Savincheva A. S. et al. Use of olokizumab in patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) in real clinical practice. *Trends in the development of science and education*, 2021, vol. 72, no. 2, pp. 45–49. (In Russ.). <http://doi.org/10.18411/lj-04-2021-56>.

7. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31–39. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
8. Тавлуева Е. В., Иванов И. Г., Лыткина К. А. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике // Клин. фармакол. и тер. – 2021. – Т. 30, № 3. – С. 31–37. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
9. Фомина Д. С., Андреев С. С., Андременова Г. В. и др. Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 623–632. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632>.
10. Abdullah M. R., Alam Faizli A., Adzaludin N. S. et al. Convalescent plasma transfusion in severe COVID-19 patients: Clinical and laboratory outcomes // Malays J Pathol. – 2023. – Vol. 45, № 1. – P. 87–95.
11. Akimova A. A., Banshchikova N. E., Sizikov A. E. et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-b-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic // Dokl Biochem Biophys. – 2024. – Vol. 518, № 1. – P. 291–299. <http://doi.org/10.1134/S1607672924701060>.
12. Automated hematology analyzer XN series (Для системы XN-1000). Руководство по эксплуатации, SYSMEX CORPORATION; 2010–2013. 430 с.
13. Blumenreich M. S. Chapter 153: The white blood cell and differential count. in book: clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. eds. Boston: Butterworths; 1990.
14. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies // J Biol Regul Homeost Agents. – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 327–331. <http://doi.org/10.23812/CONTI-E>.
15. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Rev Med Virol. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1–9. <http://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
16. COVID-19 coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения: 10.10.2024).
17. da Silva Amorim A. F., Sobalvarro J. V. M., Torres L. H. et al. Sotrovimab in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. – 2024. – Vol. 397, № 12. – P. 9573–9589. <http://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>.
18. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. e21. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
19. Ford R. B., Mazzaferro E. M. Laboratory diagnosis and test protocols // Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. – 2011. – Vol. 6. – P. 551–634. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0798-4.00005-0>.
20. Freund N.T., Roitburd-Berman A., Sui J. et al. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus // Protein Eng Des Sel. – 2015. – Vol. 28, № 12. – P. 567–75. <http://doi.org/10.1093/protein/gzv052>.
21. Gallais F., Velay A., Nazon C. et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, france // Emerg Infect Dis. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 113–121. <http://doi.org/10.3201/eid2701.203611>.
22. GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use. OSANG Healthcare Co., Ltd; Korea: 10 p.
23. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17, M., 14.12.2022. M.: 2022. – 260 p.
24. Khripun A. I., Starshinin A. V., Antipova Y. O. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment // Ter Arkh. – 2022. – Vol. 94, № 5. – P. 668–674. <http://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
25. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 // J Med Virol. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 595–601. <http://doi.org/10.1002/jmv.25726>.
26. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with covid-19: a multicenter cohort study // Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 238–243. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021>.
27. Michard F., Gan T. J., Kehlet H. Digital Innovations and emerging technologies for enhanced recovery programmes // Br J Anaesth. – 2017. – Vol. 119, № 1. – P. 31–39. <http://doi.org/10.1093/bja/aex140>.
7. Polushin Yu. S., Akmalova R. V., Sokolov D. V. et al. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2021, vol. 18, no 2, pp. 31–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
8. Tavluева E. V., Ivanov I. G., Lytkina K. A. et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clin Pharmacol Ther.*, 2021, vol. 30, no. 3, pp. 31–37. (In Russ.). <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
9. Fomina D. S., Andreev S. S., Andrenova G. V. et al. Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression. *Pulmonologia*, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 623–632. (In Russ.). <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632>.
10. Abdullah M. R., Alam Faizli A., Adzaludin N. S. et al. Convalescent plasma transfusion in severe COVID-19 patients: Clinical and laboratory outcomes. *Malays J Pathol*, 2023, vol. 45, no. 1, pp. 87–95.
11. Akimova A. A., Banshchikova N. E., Sizikov A. E. et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-b-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Dokl Biochem Biophys*, 2024, vol. 518, no. 1, pp. 291–299. <http://doi.org/10.1134/S1607672924701060>.
12. Automated Hematology Analyzer XN series (For XN-1000 system). Operation Manual, SYSMEX CORPORATION; 2010–2013. 430 p. (In Russ.).
13. Blumenreich M. S. Chapter 153: The white blood cell and differential count. in book: clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. eds. Boston: Butterworths; 1990.
14. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 327–331. <http://doi.org/10.23812/CONTI-E>.
15. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 2020, vol. 30, no. 6, pp. 1–9. <http://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
16. COVID-19 coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed: 10.10.2024).
17. da Silva Amorim A. F., Sobalvarro J. V. M., Torres L. H. et al. Sotrovimab in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, vol. 397, no. 12, pp. 9573–9589. <http://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>.
18. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. e21. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
19. Ford R. B., Mazzaferro E. M. Laboratory diagnosis and test protocols. *Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, 2011, vol. 6, pp. 551–634. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0798-4.00005-0>.
20. Freund N.T., Roitburd-Berman A., Sui J. et al. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus. *Protein Eng Des Sel*, 2015, vol. 28, no. 12, pp. 567–75. <http://doi.org/10.1093/protein/gzv052>.
21. Gallais F., Velay A., Nazon C. et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, france. *Emerg Infect Dis*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 113–121. <http://doi.org/10.3201/eid2701.203611>.
22. GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use. OSANG Healthcare Co., Ltd; Korea: 10 p.
23. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17, M., 14.12.2022. M.: 2022. – 260 p.
24. Khripun A. I., Starshinin A. V., Antipova Y. O. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Ter Arkh*, 2022, vol. 94, no. 5, pp. 668–674. <http://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
25. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*, 2020, vol. 92, no. 6, pp. 595–601. <http://doi.org/10.1002/jmv.25726>.
26. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with covid-19: a multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 238–243. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021>.
27. Michard F., Gan T. J., Kehlet H. Digital Innovations and emerging technologies for enhanced recovery programmes. *Br J Anaesth*, 2017, vol. 119, no. 1, pp. 31–39. <http://doi.org/10.1093/bja/aex140>.

28. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19 // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110698. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
29. Raiteri A., Piscaglia F., Granito A. et al. Tocilizumab: from rheumatic diseases to COVID-19 // *Curr Pharm Des.* – 2021. – Vol. 27, № 13. – P. 1597–1607. <http://doi.org/10.2174/1381612827666210311141512>.
30. Romano F., Lanzilao L., Russo E. et al. Comparison of ELISA with automated ECLIA for IL-6 determination in COVID-19 patients: an Italian real-life experience // *Pract Lab Med.* – 2024. – Vol. 39. – P. e00392. <http://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00392>.
31. Saini M., Rana M., Bhatti K. et al. clinical efficacy of remdesivir and favipiravir in the treatment of COVID-19 patients: scenario so far // *Curr Drug Res Rev.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 11–19. <http://doi.org/10.2174/2589977513666210806122901>.
32. Sethi I., Shaikh A., Sethi M. et al. Dosage and utilization of dexamethasone in the management of COVID-19: A critical review // *World J Virol.* – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 95709. <http://doi.org/10.5501/wjv.v13.i3.95709>.
33. Srivastava P. K., Klomhaus A. M., Rafique A. et al. Guideline-directed medical therapy prescribing patterns and in-hospital outcomes among heart failure patients during COVID-19 // *Am Heart J Plus.* – 2024. – Vol. 45. – P. 100440. <http://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100440>.
34. STart Max. Руководство пользователя. Diagnostica Stago; 2016.
35. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. 691–698. <http://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
36. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
37. Wilar G., Suhandi C., Fukunaga K. et al. Efficacy and safety of tofacitinib on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 19. – P. e38229. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38229>.
38. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
39. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
28. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020, vol. 131, pp. 110698. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
29. Raiteri A., Piscaglia F., Granito A. et al. Tocilizumab: from rheumatic diseases to COVID-19. *Curr Pharm Des.* 2021, vol. 27, no. 13, pp. 1597–1607. <http://doi.org/10.2174/1381612827666210311141512>.
30. Romano F., Lanzilao L., Russo E. et al. Comparison of ELISA with automated ECLIA for IL-6 determination in COVID-19 patients: an Italian real-life experience. *Pract Lab Med.* 2024, vol. 39, pp. e00392. <http://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00392>.
31. Saini M., Rana M., Bhatti K. et al. clinical efficacy of remdesivir and favipiravir in the treatment of COVID-19 patients: scenario so far. *Curr Drug Res Rev.* 2022, vol. 14, no. 1, pp. 11–19. <http://doi.org/10.2174/2589977513666210806122901>.
32. Sethi I., Shaikh A., Sethi M. et al. Dosage and utilization of dexamethasone in the management of COVID-19: A critical review. *World J Virol.* 2024, vol. 13, no. 3, pp. 95709. <http://doi.org/10.5501/wjv.v13.i3.95709>.
33. Srivastava P. K., Klomhaus A. M., Rafique A. et al. Guideline-directed medical therapy prescribing patterns and in-hospital outcomes among heart failure patients during COVID-19. *Am Heart J Plus.* 2024, vol. 45, pp. 100440. <http://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100440>.
34. STart Max. User Manual. Diagnostica Stago; 2016. (In Russ.).
35. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug Saf.* 2020, vol. 43, no. 8, pp. 691–698. <http://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
36. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020, vol. 324, no. 8, pp. 782–793. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
37. Wilar G., Suhandi C., Fukunaga K. et al. Efficacy and safety of tofacitinib on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024, vol. 10, no. 19, pp. e38229. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38229>.
38. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
39. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного района,
197706, Россия, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А

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

Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская
набережная, д. 7/9

Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга,
191011, Россия, Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, д. 1

Хоботникова Светлана Романовна
врач-клинический фармаколог, Городская больница № 40.
E-mail: fridmansr@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5796-2444

Хоботников Дмитрий Николаевич
врач – анестезиолог-реаниматолог, зав/отделением
ОРИТ № 2, Городская больница № 40.
E-mail: xobotnikov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2943-9004

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Hospital № 40,
9A, Borisova str., Saint Petersburg, Russia, 197706

Kirov Military Medical Academy,
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

St. Petersburg State University,
7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia,
199034

Health Committee of the Saint Petersburg Administration,
1, Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg, 191011, Russia

Khobotnikova Svetlana R.
Clinical Pharmacologist, City Hospital № 40.
E-mail: fridmansr@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5796-2444

Khobotnikov Dmitry N.
Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Intensive Care Unit
№ 2, City Hospital № 40.
E-mail: xobotnikov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2943-9004

Асиновская Анна Юрьевна

канд. мед. наук, зам. главного врача по науке, врач высшей категории, Городская больница № 40.
E-mail: anna_anisenkova@list, ORCID: 0000-0001-5642-621X

Asinovskaya Anna Yu.

Deputy Chief Physician for Science, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, City Hospital № 40.
E-mail: anna_anisenkova@list, ORCID: 0000-0001-5642-621X

Попов Олег Сергеевич

биостатистик, специалист Научно-исследовательского отдела «Научно-исследовательская лаборатория трансляционной биомедицины», Городская больница № 40.
ORCID: 0000-0003-1778-0165

Popov Oleg S.

Biostatistician, Specialist of the Research Department, Research Laboratory of Translational Biomedicine, City Hospital № 40.
ORCID: 0000-0003-1778-0165

Близнюк Ольга Игоревна

врач-кардиолог, Городская больница № 40, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
E-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1017-4966

Bliznyuk Olga I.

Cardiologist, City Hospital № 40, Assistant of the Department of Faculty Therapy with a course of Endocrinology, Cardiology with the Clinic named after academician G.F. Lang, Pavlov University.
E-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1017-4966

Сарана Андрей Михайлович

первый заместитель председателя комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, канд. мед. наук, директор Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет.
E-mail: asarana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3198-8990

Sarana Andrey M.

First Deputy Chairman of the Health Committee of Saint Petersburg, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Medical Institute, St. Petersburg State University.
E-mail: asarana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3198-8990

Щеголев Алексей Валерианович

д-р мед. наук, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по Здравоохранению Санкт-Петербурга.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Shchegolev Alexey V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Military Medical Academy, Chief Anesthesiologist-Intensivist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist in Anesthesiology and Intensive Care Medicine of the Health Committee of Saint Petersburg.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Щербак Сергей Григорьевич

д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, Городская больница № 40.
E-mail: sgsherbak@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5047-2792

Shcherbak Sergey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Honored Doctor of the Russian Federation, City Hospital № 40.
E-mail: sgsherbak@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5047-2792



Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 1)

М. М. ТАНАШЯН¹, Е. В. РОЙТМАН^{1, 2*}, А. А. РАСКУРАЖЕВ¹, П. И. КУЗНЕЦОВА¹, А. С. МАЗУР¹

¹ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13.05.2025 г.; дата рецензирования 19.09.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Система фибринолиза является одним из важнейших регуляторов гомеостаза и принимает участие в поддержании стабильного тока крови. Ключевым элементом данной системы является баланс активаторов и ингибиторов плазминогена, которые могут рассматриваться как маркеры нормальных физиологических и патологических реакций. Использование лабораторного определения уровня комплекса тканевого активатора плазминогена/ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1, t-PA/PAI-1) в клинической практике является перспективным в диагностическом и прогностическом отношении – в качестве биомаркера повышенного тромботического риска на ранних этапах развития осложнения заболевания. В данном обзоре представлена актуальная информация, посвященная структуре, функциям, диагностическим возможностям и применению в медицинской практике такого маркера тромботической опасности, как комплекс t-PA/PAI-1 при венозных тромбоэмболических осложнениях, сепсисе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и на фоне онкологического процесса.

Ключевые слова: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, t-PA/PAI-1, система фибринолиза, тромбоз, лабораторная диагностика

Для цитирования: Танашян М. М., Ройтман Е. В., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Мазур А. С. Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 97–106. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-97-106>.

Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1 complex (Part 1)

MARINE M. TANASHYAN¹, EUGENE V. ROITMAN^{1, 2*}, ANTON A. RASKURAZHEV¹, POLINA I. KUZNETSOVA¹, ANDREY S. MAZUR¹

¹ Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Received 13.05.2025; review date 19.09.2025

ABSTRACT

The fibrinolysis system is one of the most important regulators of homeostasis and participates in maintaining stable blood flow. The key element of this system is the balance of plasminogen activators and inhibitors, which can be considered as markers of normal physiological and pathological reactions. The use of laboratory determination of the level of the tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1 (t-PA/PAI-1) complex in clinical practice is promising in diagnostic and prognostic terms as a biomarker of increased thrombotic risk in the early stages of the development of complications of the disease. This review will provide up-to-date information on the structure, functions, diagnostic capabilities, and use in medical practice of such a marker of thrombotic risk as the t-PA/PAI-1 complex in VTE, sepsis, DIC and oncology.

Keywords: tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1, t-PA/PAI-1, fibrinolysis system, thrombosis, laboratory diagnostics

For citation: Tanashyan M. M., Roitman E. V., Raskurazhev A. A., Kuznetsova P. I., Mazur A. S. Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator / tissue plasminogen activator inhibitor-1 complex (Part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 97–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-97-106>.

* Для корреспонденции:

Евгений Витальевич Ройтман
E-mail: roitman@hemostas.ru

* Correspondence:

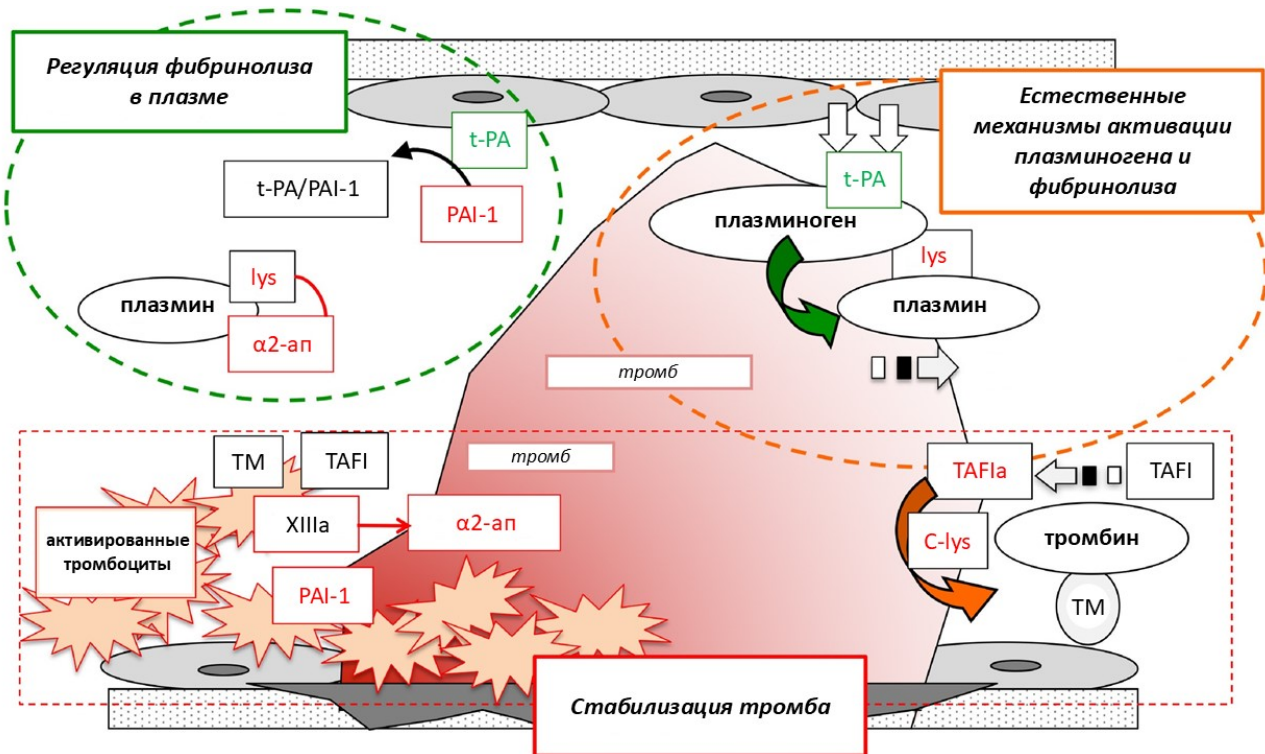
Eugene V. Roitman
E-mail: roitman@hemostas.ru

Введение

Фибринолиз является стратегически важным процессом протеолитического расщепления фибрина, направленный на растворение тромба и восстановление кровотока в сосудистом русле (рисунок).

На рисунке представлен естественный механизм активации плазминогена и фибринолиза, а также его регуляция эндотелиальными клетками и тромбоцитами [44]. В верхнем правом углу (оранжевая область) показан естественный механизм активации плазминогена и фибринолиза. Эндотелиальные

клетки сосудов экспрессируют тканевой активатор плазминогена (t-PA) и поддерживают адекватный фибринолитический потенциал на своей поверхности. Когда образуется фибрин, t-PA и плазминоген накапливаются на его поверхности через C-концевые остатки лизина (lys), которые затем запускают активацию плазминогена и фибринолиз [5]. В нижнем правом углу (красная область) показана ингибирующая функция эндотелиальных клеток в отношении фибринолиза. Когда тромбин образуется рядом с эндотелиальными клетками, экспрессирующими тромбомодулин (ТМ), происходит целый



Ключевые этапы в системе фибринолиза [адаптировано из 44]
Key steps in the fibrinolytic system [adapted from 44]

каскад реакций, направленный на ингибирование фибринолиза: связанный с тромбомодулином тромбин эффективно генерирует карбоксипептидазу В, далее происходит преобразование активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFIa), который специфически расщепляет С-концевые остатки лизина и ингибирует фибринолиз [3]. В нижнем левом углу (красная область) продемонстрирована ингибирующая функция тромбоцитов в отношении фибринолиза. Активированные тромбоциты выделяют ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и каталитическую субъединицу фактора XIIIa, которая образует поперечные связи между α_2 -антиплазмином (α_2 -ап) и фибрином для стабилизации тромба. Механизмы, представленные в (2) и (3), координируются для защиты гемостатических тромбов от преждевременного лизиса [2]. В левом верхнем углу (зеленая область) показана регуляция фибринолиза. В плазме свободный t-PA и свободный плазмин эффективно ингибируются PAI-1 и α_2 -антиплазмином соответственно.

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) является одним из основных элементов антитромбогенной активности эндотелия, обеспечивающий превращение неактивного плазминогена в плазмин [5]. Ключевая роль в синтезе t-PA лежит на эндотелиальных клетках сосудов, в связи с чем второе название t-PA – васкулярный активатор плазминогена. К факторам, стимулирующим выработку t-PA, относятся: стресс, замедление кровотока, влияние вазоактивных веществ (гистамин, серотонин), повреждение интимы. Напротив, ингибирующими факторами являются

атеросклероз и сахарный диабет [3]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является основным физиологическим ингибитором активаторов плазминогена – t-PA и активатора плазминогена урокиназного типа (urokinase plasminogen activator, u-PA), относящийся к семейству серпинов. Концентрация PAI-1 в кровотоке варьирует в широком диапазоне – от 1 до 50 нг/мл; однако важно понимать, что колебания уровня фермента в плазме крови не отражают его реальную ингибирующую способность, поскольку большая часть PAI-1 высвобождается активированными тромбоцитами в тромбе [2]. Синтез PAI-1 осуществляется во многих тканях организма, при этом наибольший вклад отводится тромбоцитам и эндотелиоцитам, за которыми следуют адипоциты, гепатоциты и др. Уровни t-PA и PAI-1 могут варьировать по различным причинам. Повышение уровня маркеров фибринолиза отмечается в острой фазе воспаления, при беременности, а также меняется в зависимости от циркадного ритма [1].

Вообще, связывание и инактивация t-PA с помощью PAI-1 происходит очень быстро, а сам комплекс t-PA/PAI-1 с массой примерно 110 кДа достаточно стабилен в физиологических условиях [43]. Активация системы фибринолиза происходит при превращении плазминогена в плазмин под воздействием t-PA; при этом фибринолитической активностью обладает только свободный t-PA – PAI-1 и другие ингибиторы образуют ферментативно неактивный комплекс с t-PA. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяется как свободный, так и связанный с ингибиторами t-PA (PAI-1, антиплазмин и С1-ингибитор), суммарно они составляют так на-

зываемый «t-PA-антиген». Известно, что уровень PAI-1 значительно коррелирует с уровнем именно t-PA-антигена, что с учетом выраженных циркадных колебаний и вариабельности концентрации PAI-1 у одного и того же обследуемого позволило предложить измерение t-PA-антигена как косвенного показателя активности PAI-1. В конце прошлого века был предложен метод, обнаруживающий t-PA в комплексе с PAI-1, в качестве нового маркера фибринолитической системы, более значимо ассоциированный с клиническими тромботическими событиями [27, 36]. Помимо классического ИФА, комплекс t-PA/PAI-1 можно определять с помощью хемилюминесцентных наборов, однако существует вариабельность в отношении референсных уровней [13]. Нормальный уровень комплекса t-PA/PAI-1 в плазме находится в диапазоне 7–20 нг/мл.

Результаты многолетних исследований t-PA и PAI-1 при различных патологических состояниях продемонстрировали их важную роль как биомаркеров крови при целом спектре заболеваний и патофизиологических процессов: сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваниях, метаболических нарушениях, воспалении и старении.

Венозные тромбозмболические осложнения

Венозная тромбозмболия (ВТО) – одно из трех наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и один из основных факторов, влияющих на послеоперационную смертность и внезапную внутрибольничную смертность среди госпитализированных пациентов [4, 35]. Многочисленные исследования направлены на разработку специализированных шкал и определение специфических биомаркеров крови с целью определения риска развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) [12, 24]. Так, Z. Wu et al. (2025) проанализировали диагностические возможности прогнозирования тромбоза глубоких вен (ТГВ) с использованием тромботических маркеров крови и шкалы Каприни (Caprini score, шкала для оценки риска развития ВТЭО у пациентов хирургического профиля) среди 1797 пациентов, которые были госпитализированы для хирургического лечения травматических переломов с июня 2022 г. по декабрь 2023 г. При проведении однофакторного анализа возраст, послеоперационный балл по шкале Каприни, количество дней пребывания в стационаре, а также комплекс плазмин- α_2 -антиплазмин (1,07 мкг/мл (0,73–1,72) vs. 0,88 мкг/мл (0,59–1,32); $p = 0,007$) и комплекс t-PA/PAI-1 (8,50 нг/мл (5,45–12,38) vs. 6,93 нг/мл (4,98–9,62); $p = 0,020$) были достоверно связаны с возникновением ТГВ [48]. Y. Yang et al. (2022) обнаружили, что у пациентов с ТГВ после эндопротезирования коленного сустава PAI-1 и тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ) были более информативными в прогнозе тромботического осложнения, чем D-димер [49].

W. Ren et al. (2020) оценивали ряд маркеров тромботической опасности – комплекс t-PA/PAI-1, комплекс ТАТ, комплекс плазмин- α_2 -антиплазмин (plasmin- α_2 -antiplasmin, PAP), ТМ, а также рассчитывали соотношение ТАТ/(t-PA/PAI-1) в рамках диагностики и прогноза развития тромбоза воротной вены у 175 пациентов с циррозом печени [39]. Авторы продемонстрировали статистически значимое повышение маркеров тромботической опасности у пациентов с циррозом печени при сравнении с контрольной группой, а у пациентов с тромбозом воротной вены значения ТАТ и ТАТ/(t-PA/PAI-1) были значительно выше, чем у пациентов без тромбоза. Кроме того, повышенные значения ТАТ и соотношения ТАТ/(t-PA/PAI-1) могут быть полезны для прогнозирования развития ТГВ у пациентов с циррозом печени.

У пациентов с ожирением наблюдалось повышение риска ВТЭО, сопоставимое с увеличением плазменной концентрации PAI-1 (независимое от возраста/пола): так, при уровне PAI-1 в пределах верхнего терциля (т. е. $> 7,45$ нг/мл) отношение рисков (hazard ratio, HR) для ВТЭО составило 1,73 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,27–2,35) [14]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что PAI-1 составляет до 15% риска ВТЭО при ожирении независимо от так называемого хронического резидуального воспаления, отраженного уровнем С-реактивного белка. Активность PAI-1 (а не PAI-1 антигена) является потенциально диагностически значимым биомаркером ВТЭО, причем уровень PAI-1 $> 12,8$ нг/мл является таковым с чувствительностью 71% и специфичностью 89% [9]. Молекулярно-генетические альтерации, влияющие на активность PAI-1 (в частности, 4G/5G полиморфизм гена PAI-1), также являются предикторами ВТЭО, как это было продемонстрировано в метаанализе с участием более 8000 пациентов [51].

Иммуногистохимический анализ венозных тромбов, полученных в ходе экспериментальных исследований, показал значимое изменение соотношения t-PA/PAI-1 в зависимости от временных характеристик: так, в тромбах давностью до 7 дней соотношение составляло $< 0,2$, в то время как более «старых» тромбах оно было $> 0,2$ [37].

Независимыми факторами риска тромбоза среди пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) при проведении бинарного логистического регрессионного анализа стали пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) = 1,126; $p = 0,002$), повышенный уровень ТМ (ОШ = 1,325; $p = 0,048$), удлиненное протромбиновое время (ОШ = 4,127; $p = 0,008$). При сравнительном анализе уровней маркеров тромботической опасности среди двух групп (основная – пациенты с АФС и тромбозом, группа контроля – пациенты с АФС без тромбоза) не было отмечено статистически значимых различий по комплексам t-PA/PAI-1 ($p = 0,137$), ТАТ ($p = 0,156$) и PAP ($p = 0,949$) [19].

В недавно проведенном обзоре, посвященном клиническим эффектам применения дозирован-

ной перемежающейся вазокомпрессии, оценивалась нефармакологическая стимуляция фибринолитических реакций в результате применения перемежающейся пневматической компрессии. Были отмечены разнонаправленные изменения в виде повышения уровня t-PA через 30 мин после проведения сеанса и снижение концентрации PAI-1 в плазме крови. Авторы предполагают, что данные изменения на фоне проводимой манипуляции могут иметь значение при поиске средств терапевтического воздействия для коррекции патологических состояний, сопровождающихся гипофибринолизом [3].

Таким образом, t-PA/PAI-1 в различных комбинациях могут служить предикторами ВТЭО, причем их ассоциация сохраняет статистическую значимость независимо от других значимых биомаркеров.

Сепсис/синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Ранняя диагностика сепсиса у пациентов с высоким риском коагулопатии имеет большое значение. Несмотря на то, что для выявления развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) широко используются такие признанные маркеры, как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень D-димера и количество тромбоцитов, эти маркеры обладают низкой чувствительностью при ранней диагностике ДВС-синдрома. Говоря про t-PA и PAI-1, важно отметить, что на ранних стадиях сепсиса содержание t-PA повышается, что может привести к гиперфибринолизу и кровотечениям, а на поздних стадиях (или при тяжелом течении) отмечается доминирование PAI-1, подавляющего фибринолиз и способствующего развитию ДВС-синдрома и органной недостаточности [18]. Комплексы t-PA/PAI-1 и ТАТ и ТМ продемонстрировали свою ценность в прогнозировании неблагоприятных исходов [29]. Кроме того, комплекс t-PA/PAI-1 был связан с органной недостаточностью, вызванной образованием микротромбов [45]. В исследовании J. Zhang et al. (2021) оценивали роль комплекса t-PA/PAI-1 и растворимого ТМ в качестве биомаркеров для прогнозирования и ранней оценки септического шока и вызванного сепсисом ДВС-синдрома [50]. При проведении сравнительного анализа между основной (179 пациентов с сепсисом) и контрольной (125 пациентов без сепсиса) группами отмечались статистически значимые различия по представленным выше биомаркерам. Далее, основная группа в соответствии с 60-дневной смертностью была разделена на подгруппы: выжившие ($n = 93$) и умершие ($n = 86$). В однофакторном анализе возраст, баллы шкал APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment; шкала оценки тяжести органной дисфункции),

значения протромбинового времени, тромбинового времени, D-димера, растворимого ТМ, комплексов ТАТ и t-PA/PAI-1 у умерших были выше, чем у выживших. Как показал регрессионный анализ Кокса, оценка по шкале APACHE II, возраст, растворимый ТМ (ОШ = 1,012; 95% ДИ = 1,003–1,022; $p = 0,012$) и комплекс t-PA/PAI-1 (ОШ = 1,014; 95% ДИ = 1,004–1,025; $p = 0,009$) были независимыми предикторами 60-дневной смертности пациентов с сепсисом. Авторы исследования считают, что растворимый ТМ и комплекс t-PA/PAI-1 связаны с неблагоприятным исходом сепсиса, а растворимый ТМ может быть использован для раннего прогнозирования ДВС-синдрома и септического шока [29]. В другом исследовании была подтверждена роль комплекса t-PA/PAI-1 в качестве независимого фактора риска развития септического шока, коррелирующего с тяжестью шокового состояния [52]. Исследователи определили пороговое значение комплекса t-PA/PAI-1, равное 17,9 нг/мл, при котором все значения, равные или превышающие данный уровень, были связаны с более высоким баллом по шкалам APACHE II и SOFA, а также имели низкий процент выживаемости.

PAI-1 может ингибировать опосредованное плазмином растворение микротромбов в микроциркуляторном русле и таким образом способствовать развитию ДВС-синдрома [27]. Согласно результатам ретроспективного одноцентрового исследования с участием 186 пациентов с сепсисом, PAI-1 был единственным независимым прогностическим маркером 28-дневной смертности среди биомаркеров сепсиса и маркеров фибринолиза/коагуляции с оптимальным пороговым значением 83 нг/мл (чувствительность – 75%, специфичность – 61%) [20]. Показатели шкалы диагностики ДВС-синдрома и шкалы SOFA были достоверно выше у пациентов с уровнем PAI-1 ≥ 83 нг/мл, чем у пациентов с уровнем PAI-1 < 83 нг/мл ($p < 0,01$). Другое ретроспективное когортное исследование, включавшее 103 пациентов, подтвердило, что у пациентов с сепсисом содержание PAI-1 составляло ≥ 83 нг/мл; кроме того, пациенты имели повышенный риск развития коагулопатии, органной недостаточности и смертности. Таким образом, эти результаты позволяют предположить, что уровень PAI-1 в 83 нг/мл может быть неблагоприятным прогностическим фактором при сепсисе [21].

У пациентов с сепсисом плазменный уровень комплекса t-PA/PAI-1 может служить независимым предиктором повреждения печени: на когорте из 546 пациентов прогностическая ценность пограничного значения данного индикатора в 11,9 нг/мл была продемонстрирована с помощью ROC-анализа (площадь под кривой = 0,862; 95% ДИ = 0,832–0,892) с уровнем чувствительности и специфичности в 88,4% и 65,4% соответственно [53].

В педиатрии комплекс t-PA/PAI-1 (совместно с комплексами ТАТ и PAP) может служить как маркером более тяжелого течения сепсиса, так и

независимым фактором риска его развития; в качестве пограничного значения определен уровень 5,5 нг/мл [9].

При ДВС-синдроме отмечается активация фибринолитической системы, ассоциированная с внутрисосудистой генерацией тромбина. В исследовании Н. Asakura et al. (1991) у большинства пациентов с ДВС-синдромом было выявлено повышение значений комплекса t-PA/PAI-1, что является свидетельством повышенной секреции t-PA эндотелием. При разрешении ДВС-синдрома отмечалось постепенное снижение концентрации данного маркера; у пациентов без клинического улучшения подобной динамики не отмечалось, что позволяет предположить предикторную роль комплекса t-PA/PAI-1 в отношении прогноза ДВС-синдрома [7]. Наряду с рядом других показателей тромботической опасности (в частности, растворимым ТМ и комплексом PAP) уровень комплекса t-PA/PAI-1 может быть использован для диагностики ДВС-синдрома, а также является предиктором неблагоприятного исхода [33]. Наибольшие абсолютные значения комплекса t-PA/PAI-1 наблюдались при развитии ДВС-синдрома на фоне сепсиса. Результаты ретроспективного наблюдения показывают значимость ассоциации комплекса t-PA/PAI-1 (в числе других маркеров гемостаза) со смертностью в группе пациентов, находящихся в критическом состоянии [17].

Убедительный клинический пример использования комплекса t-PA/PAI-1 для ранней диагностики ДВС-синдрома приводят L. Ling et al. (2021) [30]. У пациента с лимфом-ассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом исследование комплекса изменений маркеров протромботической опасности (повышение уровней комплексов ТАТ и t-PA/PAI-1 при нормальной концентрации комплекса PAP) позволило на доклинической стадии определить подтвердившийся впоследствии ДВС-синдром и скорректировать терапию.

Учитывая все вышеописанные исследования, можно сделать вывод, что комплекс t-PA/PAI-1 может быть использован как маркер наиболее ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных осложнений и тяжести течения ДВС-синдрома/сепсиса, а также развития полиорганной недостаточности. Во всех представленных исследованиях были отмечены более высокие значения комплекса t-PA/PAI-1 при сравнении с контрольной группой, однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение референсного интервала для данного биомаркера.

Онкология

Раковые клетки обладают прокоагулянтными свойствами, которые вызывают агрегацию тромбоцитов, способствуют распространению метастазов и ускоряют прогрессирование опухоли. У онкологических больных риск развития ВТО в 4–7 раз выше, чем у населения в целом [31]. В двух прове-

денных исследованиях среди 177 пациенток с раком шейки матки [38] и 293 пациентов с раком желудка [26] оценивалась диагностическая роль маркеров тромботической опасности, и было отмечено, что наилучший результат в прогнозе ВТЭО продемонстрировал комплекс ТАТ. Однако при проведении ROC-анализа авторами был сделан вывод, что хотя отдельные маркеры тромботической опасности имеют клиническое значение для диагностики венозного тромбоза у пациенток с раком шейки матки, интеграция всех 4 биомаркеров (комплексы t-PA/PAI-1, ТАТ, PAP и ТМ) значительно улучшает диагностические возможности идентификации ВТЭО. Результаты другого исследования вышеописанных биомаркеров у 118 пациентов с раком легких также продемонстрировали статистически значимые изменения показателей тромботической опасности в крови у группы с венозными тромбозами [15].

t-PA и PAI-1 являются одними из наиболее активно вырабатываемых белков в нескольких типах мигрирующих или инвазивных опухолевых клеток. Несмотря на то что в некоторых исследованиях не удалось выявить корреляцию между повышенным уровнем PAI-1 и неблагоприятным клиническим прогнозом [28, 41], PAI-1 зарекомендовал себя как один из наиболее надежных прогностических биомаркеров при многих видах рака, включая рак молочной железы [25], яичников [34], мочевого пузыря [11], почек [54] и мелкоклеточный рак легких [40]. Более высокие уровни PAI-1 ассоциированы с усилением опухолевой инвазии и метастатического потенциала у пациентов с раком яичников [32]. Потенциальному объяснению роли PAI-1 в развитии и прогрессировании опухолевых заболеваний могут служить результаты недавней работы P. Gehlot et al. (2024), в которой подтвержден возраст-зависимый транспорт PAI-1 из ядра в цитоплазму [16].

Описана роль t-PA/PAI-1 при онкогематологических состояниях: при миелопролиферативных новообразованиях, в частности, выявлены признаки нарушения фибринолиза у пациентов с мутацией V617F в гене JAK2, сочетающиеся с повышением уровня PAI-1 [10]. Снижение резервов плазминогена, дефицит t-PA и преобладание активности ингибиторов фибринолиза отмечено у пациентов с истинной полицитемией, которые перенесли ишемический инсульт [6]. В другом исследовании, посвященном диагностическим возможностям маркеров тромботической опасности при BCR-ABL-отрицательных миелопролиферативных новообразованиях, было продемонстрировано, что по сравнению с пациентами без геморрагических и тромботических осложнений пациенты с тромботическими осложнениями имели более высокие значения вышеописанных биомаркеров [22].

У пациентов с раком молочной железы высокие уровни комплекса t-PA/PAI-1 были ассоциированы с увеличением безрецидивной и общей

выживаемости [46]. Низкие концентрации t-PA ($< 1,37$ нг/мл) и высокие PAI-1 ($> 3,04$ МЕ/мл) являлись независимыми предикторами рецидива рака молочной железы [47]. У пациентов со злокачественными опухолями желчного пузыря уровни комплекса t-PA/PAI-1 были значительно выше, чем у пациентов с доброкачественными полипами желчного пузыря [23].

Таким образом, по данным имеющихся на сегодняшний день исследований, повышение значений комплекса tPA/PAI-1 может быть неблагоприятным маркером вне зависимости от локализации и типа первичного опухолевого процесса, причем как за счет повышения риска онко-ассоциированных тромбоэмболических осложнений, так и за счет комплексной роли PAI-1 в прогрессировании и метастатическом поражении при злокачественных новообразованиях.

Заключение

Значение системы t-PA/PAI-1, по всей видимости, не исчерпывается регуляцией гемостаза, а играет гораздо более широкую (вероятно, далеко не до конца изученную) роль. Комплекс t-PA/PAI-1 может быть использован в качестве лабораторного биомаркера для оценки изменений в состоянии системы свертывания крови при таких критических состояниях, как сепсис и ДВС, а также при ВТЭО, в онкологии и в целом при процессах, связанных с повреждением эндотелиальных клеток и дисбалансом фибринолитической системы. Важно отметить, что результаты подавляющего большинства исследований демонстрируют необходимость комплексного оценивания маркеров тромботической опасности для идентификации тромботического процесса на самых ранних его этапах и прогнозирования исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Танашян М. М., Ройтман Е. В. – формулирование целей и задач, руководство и координация работы, анализ источников, концептуальная проработка, написание и редактирование рукописи; Раскуражев А. А., Мазур А. С. – поиск и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Кузнецова П. И. – поиск и анализ данных.

Contribution of each of the authors. All authors participated in conceptualizing the article and writing the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript. Tanashyan M. M., Roitman E. V. – formulation of goals and objectives, work management and coordination, data analysis, article concept, text writing and editing; Raskurazhev A. A., Mazur A. S. – data search and analysis, text writing and editing; Kuznetsova P. I. – data search and analysis.

Использование искусственного интеллекта

Мы приветствуем использование моделей ChatGPT 5.0, ChatGPT 4.0, 01-preview и o1 (chatgpt.com), а также Grammarly (Grammarly.com) как инструмент сбора информации для справочных исследований, предложений по улучшению стиля написания, структуры набросков, корректуры и отзывов о рукописи на высоком уровне. Ни один контент, созданный компанией AI technologies, не был представлен как наша собственная работа.

Acknowledging AI for scientific writing

We acknowledge the use of ChatGPT 5.0, ChatGPT 4.0, 01-preview and o1 models (chatgpt.com), as well as Grammarly (Grammarly.com) to generate information for background research, suggestions for improvements in writing style, outline structure, proofreading and high-level manuscript feedback. No content generated by AI technologies has been presented as our own work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жалялов А. С. Исследование пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях тромболитической терапии: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
2. Жалялов А. С., Баландина А. Н., Купраш А. Д. и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 69–82. <http://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>.
3. Момот А. П., Лебедева Е. И., Николаева М. Г. и др. Клинические эффекты применения дозированной перемежающейся вазокompresии // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 35–42. <http://doi.org/10.17116/repro20192504135>.
4. Рябинкина Ю. В., Пирадов М. А., Танашян М. М. и др. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 6–13. <http://doi.org/10.17816/psaic76>.

REFERENCES

1. Zhalyalov A. S. Study of spatial dynamics of fibrin clot growth and lysis in thrombolytic therapy: Avtoref. dis... kand. med. nauk. Moscow, 2019. 24 p. (In Russ.).
2. Zhalyalov A. S., Balandina A. N., Kuprash A. D. et al. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;16(1):69–82. (In Russ.). <http://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>.
3. Momot A. P., Lebedeva E. I., Nikolaeva M. G. et al. Clinical effects of intermittent pneumatic compression. *Problemy reprodukcii*. 2019;25(4):35–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/repro20192504135>.
4. Ryabinkina Yu. V., Piradov M. A., Tanashyan M. M. et al. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016;10(1):6–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/psaic76>.

5. Танашян М. М., Раскуражев А. А., Шабалина А. А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 20–25.
6. Танашян М. М., Шабалина А. А., Ройтман Е. В. и др. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2020. – № 4. – С. 49–55. <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.052>.
7. Asakura H., Jokaji H., Saito M. et al. Changes in plasma levels of tissue-plasminogen activator/inhibitor complex and active plasminogen activator inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation // *Am J Hematol*. – 1991. – Vol. 36, № 3. – P. 176–183. <http://doi.org/10.1002/ajh.2830360304>.
8. Bai H., Shen L., Zhang H. et al. Clinical value of TAT, PIC and t-PAIC as predictive markers for severe sepsis in pediatric patients // *Front Pediatr*. – 2024. – Vol. 12. – 1336583. <http://doi.org/10.3389/fped.2024.1336583>.
9. Bollen L., Peetermans M., Peeters M. et al. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays // *Thromb Res*. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1097–1102. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.007>.
10. Bourrierne M.-C., Loyau S., Faille D. et al. Impaired fibrinolysis in JAK2V617F-related myeloproliferative neoplasms // *J Thromb Haemost*. – 2024. – Vol. 22, № 11. – P. 3199–3208. <http://doi.org/10.1016/j.jth.2024.07.031>.
11. Chan O. T. M., Furuya H., Pagano I. et al. Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 59. – P. 99707–99721. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20686>.
12. Chen R., Petrazzini B. O., Malick W. A. et al. Prediction of venous thromboembolism in diverse populations using machine learning and structured electronic health records // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2024. – Vol. 44, № 2. – P. 491–504. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320331>.
13. Chen Q., Shou W., Wu W. et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex // *J Clin Lab Anal*. – 2019. – Vol. 33, № 6. – e22913. <http://doi.org/10.1002/jcla.22913>.
14. Frischmuth T., Hindberg K., Aukrust P. et al. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism // *J Thromb Haemost*. – 2022. – Vol. 20, № 7. – P. 1618–1626. <http://doi.org/10.1111/jth.15701>.
15. Fu Y., Liu Y., Jin Y. et al. Value of coagulation and fibrinolysis biomarker in lung cancer patients with thromboembolism // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. – 2018. – Vol. 21, № 8. – P. 583–587. <http://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.03>.
16. Gehlot P., Brunnert D., Kaushik V. et al. Unconventional localization of PAI-1 in PML bodies: A possible link with cellular growth of endothelial cells // *Biochem Biophys Res*. – 2024. – Vol. 39. – 101793. <http://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101793>.
17. Guo Q. Y., Peng J., Shan T. C. et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with coagulation abnormalities: a retrospective cohort study // *Curr Med Sci*. – 2024. – Vol. 44, № 5. – P. 912–922. <http://doi.org/10.1007/s11596-024-2920-0>.
18. Hayashi M., Ohmori S., Kawai Y. Endothelial GATA3 is involved in coagulofibrinolytic homeostasis during endotoxin sepsis // *Exp Anim*. – 2025. – Vol. 74, № 1. – P. 104–113. <http://doi.org/10.1538/expanim.24-0079>.
19. Hong L. R., Chen Y. J., Jiang Q. L. et al. Predictive value of four items of new thrombus markers combined with conventional coagulation tests for thrombosis in antiphospholipid syndrome // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 1033–1038. <http://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.012>.
20. Hoshino K., Kitamura T., Nakamura Y. et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis // *J Intensive Care*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 42. <http://doi.org/10.1186/s40560-017-0238-8>.
21. Hoshino K., Nakashio M., Maruyama J. et al. Validating plasminogen activator inhibitor-1 as a poor prognostic factor in sepsis // *Acute Med Surg*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – e581. <http://doi.org/10.1002/ams2.581>.
22. Huang K., Mo Q., Liao C. et al. The clinical significance of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in vascular events of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms // *Clin Exp Med*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 107. <http://doi.org/10.1007/s10238-024-01371-7>.
23. Huang L., Deng X., Fan R.-Z. et al. Coagulation and fibrinolytic markers offer utility when distinguishing between benign and malignant gallbladder tumors: A cross-sectional study // *Clin Chim Acta*. – 2024. – Vol. 560. – P. 119751. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119751>.
24. Jee J., Brannon A. R., Singh R. et al. DNA liquid biopsy-based prediction of cancer-associated venous thromboembolism // *Nat Med*. – 2024. – Vol. 30, № 9. – P. 2499–2507. <http://doi.org/10.1038/s41591-024-03195-0>.
5. Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Shabalina A. A. et al. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2015;9(3):20–25. (In Russ.).
6. Tanashyan M. M., Shabalina A. A., Roitman E. V. et al. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke and pre-existing polycythemia vera. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;(4):49–55. (In Russ.). <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.052>.
7. Asakura H., Jokaji H., Saito M. et al. Changes in plasma levels of tissue-plasminogen activator/inhibitor complex and active plasminogen activator inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1991;36(3):176–183. <http://doi.org/10.1002/ajh.2830360304>.
8. Bai H., Shen L., Zhang H., Tang N. Clinical value of TAT, PIC and t-PAIC as predictive markers for severe sepsis in pediatric patients. *Front Pediatr*. 2024;12:1336583. <http://doi.org/10.3389/fped.2024.1336583>.
9. Bollen L., Peetermans M., Peeters M. et al. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays. *Thromb Res*. 2014;134(5):1097–1102. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.007>.
10. Bourrierne M.-C., Loyau S., Faille D. et al. Impaired fibrinolysis in JAK2V617F-related myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost*. 2024;22(11):3199–3208. <http://doi.org/10.1016/j.jth.2024.07.031>.
11. Chan O. T. M., Furuya H., Pagano I. et al. Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(59):99707–99721. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20686>.
12. Chen R., Petrazzini B. O., Malick W. A. et al. Prediction of venous thromboembolism in diverse populations using machine learning and structured electronic health records. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(2):491–504. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320331>.
13. Chen Q., Shou W., Wu W. et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22913. <http://doi.org/10.1002/jcla.22913>.
14. Frischmuth T., Hindberg K., Aukrust P. et al. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2022;20(7):1618–1626. <http://doi.org/10.1111/jth.15701>.
15. Fu Y., Liu Y., Jin Y., Jiang H. Value of coagulation and fibrinolysis biomarker in lung cancer patients with thromboembolism. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2018;21(8):583–587. (In Chinese). <http://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.03>.
16. Gehlot P., Brunnert D., Kaushik V. et al. Unconventional localization of PAI-1 in PML bodies: A possible link with cellular growth of endothelial cells. *Biochem Biophys Res*. 2024;39:101793. <http://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101793>.
17. Guo Q. Y., Peng J., Shan T. C., Xu M. Risk factors for mortality in critically ill patients with coagulation abnormalities: a retrospective cohort study. *Curr Med Sci*. 2024;44(5):912–922. <http://doi.org/10.1007/s11596-024-2920-0>.
18. Hayashi M., Ohmori S., Kawai Y., Moriguchi T. Endothelial GATA3 is involved in coagulofibrinolytic homeostasis during endotoxin sepsis. *Exp Anim*. 2025;74(1):104–113. <http://doi.org/10.1538/expanim.24-0079>.
19. Hong L. R., Chen Y. J., Jiang Q. L. et al. Predictive value of four items of new thrombus markers combined with conventional coagulation tests for thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;55(6):1033–1038. (In Chinese). <http://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.012>.
20. Hoshino K., Kitamura T., Nakamura Y. et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. *J Intensive Care*. 2017;5(1):42. <http://doi.org/10.1186/s40560-017-0238-8>.
21. Hoshino K., Nakashio M., Maruyama J. et al. Validating plasminogen activator inhibitor-1 as a poor prognostic factor in sepsis. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e581. <http://doi.org/10.1002/ams2.581>.
22. Huang K., Mo Q., Liao C. et al. The clinical significance of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in vascular events of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):107. <http://doi.org/10.1007/s10238-024-01371-7>.
23. Huang L., Deng X., Fan R.-Z. et al. Coagulation and fibrinolytic markers offer utility when distinguishing between benign and malignant gallbladder tumors: A cross-sectional study. *Clin Chim Acta*. 2024;560:119751. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119751>.
24. Jee J., Brannon A. R., Singh R. et al. DNA liquid biopsy-based prediction of cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Med*. 2024;30(9):2499–2507. <http://doi.org/10.1038/s41591-024-03195-0>.

25. Jevrić M., Matić I. Z., Krivokuća A. et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 71. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-5255-z>.
26. Ji Y., Qin Y., Tan Q. et al. Development of a chemiluminescence assay for tissue plasminogen activator inhibitor complex and its applicability to gastric cancer // *BMC Biotechnol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 30. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00850-9>.
27. Johansson L., Jansson J. H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 26–32. <http://doi.org/10.1161/01.str.31.1.26>.
28. Li H., Shinohara E. T., Cai Q. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism is not associated with the aggressiveness of disease in prostate cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 333–337. <http://doi.org/10.1016/j.clon.2006.02.005>.
29. Li Y., Li H., Wang Y. et al. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2023. – Vol. 29. – 10760296231195089. <http://doi.org/10.1177/10760296231195089>.
30. Ling L., Huang X., Liu C. et al. Monitoring coagulation-fibrinolysis activation prompted timely diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis-related disseminated intravascular coagulation // *Thrombosis J.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 82. <http://doi.org/10.1186/s12959-021-00338-y>.
31. López-Núñez J. J., Trujillo-Santos J., Monreal M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *J Thromb Haemost*. – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 2391–2396. <http://doi.org/10.1111/jth.14305>.
32. Mathews S. G., Krishna R. B. D., Lavanya M. et al. The role of the plasminogen activator inhibitor 1 (pai1) in ovarian cancer: mechanisms and therapeutic implications // *Glob Med Genet*. – 2024. – Vol. 11, № 4. – P. 358–365. <http://doi.org/10.1055/s-0044-1791734>.
33. Mei H., Jiang Y., Luo L. et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study // *Thromb Res*. – 2019. – Vol. 173. – P. 20–26. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.010>.
34. Nakatsuka E., Sawada K., Nakamura K. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 52. – P. 89887–89902. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20834>.
35. Nicolaides A. N., Fareed J., Spyropoulos A. C. et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence // *Int Angiol*. – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 1–222. <http://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
36. Nordenhem A., Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes // *Scand J Clin Lab Invest*. – 1998. – Vol. 58, № 6. – P. 475–483. <http://doi.org/10.1080/00365519850186274>.
37. Nosaka M., Ishida Y., Kuninaka Y. et al. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation // *Int J Legal Med*. – 2012. – Vol. 126. – P. 421–425. <http://doi.org/10.1007/s00414-012-0680-z>.
38. Qiu Y., Han S., Ji Y. Development of a thrombin-antithrombin complex detection kit and study in venous thromboembolism complicated by cervical cancer // *BMC Biotechnol*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 103. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00930-w>.
39. Ren W., Zhang J., Chen Y. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2020. – Vol. 26. – 1076029620982666. <http://doi.org/10.1177/1076029620982666>.
40. Sotiropoulos G. P., Kotopoulou M., Karampela I. et al. Circulating plasminogen activator inhibitor-1 activity: a biomarker for resectable non-small cell lung cancer? // *J BUON*. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 943–954. PMID: 31424646.
41. Sternlicht M. D., Dunning A. M., Moore D. H. et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2107–2114. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0351>.
42. Swarbreck S. B., Secor D., Ellis C. G. et al. Effect of ascorbate on plasminogen activator inhibitor-1 expression and release from platelets and endothelial cells in an in-vitro model of sepsis // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 436–442. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000273>.
25. Jevrić M., Matić I. Z., Krivokuća A. et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):71. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-5255-z>.
26. Ji Y., Qin Y., Tan Q. et al. Development of a chemiluminescence assay for tissue plasminogen activator inhibitor complex and its applicability to gastric cancer. *BMC Biotechnol*. 2024;24(1):30. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00850-9>.
27. Johansson L., Jansson J. H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31(1):26–32. <http://doi.org/10.1161/01.str.31.1.26>.
28. Li H., Shinohara E. T., Cai Q. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism is not associated with the aggressiveness of disease in prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(4):333–337. <http://doi.org/10.1016/j.clon.2006.02.005>.
29. Li Y., Li H., Wang Y. et al. Potential Biomarkers for Early Diagnosis, Evaluation, and Prognosis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231195089. <http://doi.org/10.1177/10760296231195089>.
30. Ling L., Huang X., Liu C. et al. Monitoring coagulation-fibrinolysis activation prompted timely diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis-related disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis J*. 2021;19(1):82. <http://doi.org/10.1186/s12959-021-00338-y>.
31. López-Núñez J. J., Trujillo-Santos J., Monreal M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2018;16(12):2391–2396. <http://doi.org/10.1111/jth.14305>.
32. Mathews S. G., Krishna R. B. D., Lavanya M. et al. The role of the plasminogen activator inhibitor 1 (pai1) in ovarian cancer: mechanisms and therapeutic implications. *Glob Med Genet*. 2024;11(4):358–365. <http://doi.org/10.1055/s-0044-1791734>.
33. Mei H., Jiang Y., Luo L. et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study. *Thromb Res*. 2019;173:20–26. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.010>.
34. Nakatsuka E., Sawada K., Nakamura K. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination. *Oncotarget*. 2017;8(52):89887–89902. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20834>.
35. Nicolaides A. N., Fareed J., Spyropoulos A. C. et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2024;43(1):1–222. <http://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
36. Nordenhem A., Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58(6):475–483. <http://doi.org/10.1080/00365519850186274>.
37. Nosaka M., Ishida Y., Kuninaka Y. et al. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med*. 2012;126:421–425. <http://doi.org/10.1007/s00414-012-0680-z>.
38. Qiu Y., Han S., Ji Y. Development of a thrombin-antithrombin complex detection kit and study in venous thromboembolism complicated by cervical cancer. *BMC Biotechnol*. 2024;24(1):103. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00930-w>.
39. Ren W., Zhang J., Chen Y. Evaluation of Coagulation, Fibrinolysis and Endothelial Biomarkers in Cirrhotic Patients With or Without Portal Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620982666. <http://doi.org/10.1177/1076029620982666>.
40. Sotiropoulos G. P., Kotopoulou M., Karampela I. et al. Circulating plasminogen activator inhibitor-1 activity: a biomarker for resectable non-small cell lung cancer? *J BUON*. 2019;24(3):943–954.
41. Sternlicht M. D., Dunning A. M., Moore D. H. et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2107–2114. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0351>.
42. Swarbreck S. B., Secor D., Ellis C. G. et al. Effect of ascorbate on plasminogen activator inhibitor-1 expression and release from platelets and endothelial cells in an in-vitro model of sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(4):436–442. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000273>.

43. Tjärnlund-Wolf A., Brogren H., Lo E.H. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 10. – P. 2833–2839. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622217>.
44. Urano T., Castellino F. J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin // *J Thromb Haemost*. – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 1487–1497. <http://doi.org/10.1111/jth.14157>.
45. Watanabe R., Wada H., Miura Y. et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 229–233. <http://doi.org/10.1177/107602960100700309>.
46. de Witte J. H., Sweep C. G., Klijn J. G. et al. Prognostic value of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its complex with the type-1 inhibitor (PAI-1) in breast cancer // *Br J Cancer*. – 1999. – Vol. 80, № 1–2. – P. 286–294. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690353>.
47. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue plasminogen activator as a possible indicator of breast cancer relapse: a preliminary, prospective study // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2398. <http://doi.org/10.3390/jcm11092398>.
48. Wu Z., Du Y., Cai X., Xu Q. Caprini score combined with thrombotic molecular markers for predicting DVT in patients with traumatic fractures // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 1847. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-85941-z>.
49. Yang Y., Feng G., Yan J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2022. – Vol. 28. – 10760296221097383. <http://doi.org/10.1177/10760296221097383>.
50. Zhang J., Xue M., Chen Y. et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation // *Ann Palliat Med*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 10170–10184. <http://doi.org/10.21037/apm-21-2222>.
51. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review // *Vasa*. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 141–146. <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>.
52. Zhong L., Dou J., Lin Q. et al. Tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex as an early predictor of septic shock: a retrospective, single-center study // *Dis Markers*. – 2022. – 9364037. <http://doi.org/10.1155/2022/9364037>.
53. Zhou Y., He L.-P., Qi Y.-H. et al. Diagnostic value of tissue plasminogen activator-inhibitor complex in sepsis-induced liver injury: A single-center retrospective case-control study // *World J Hepatol*. – 2024. – Vol. 16, № 11. – P. 1255–1264. <http://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1255>.
54. Zubac D. P., Wentzel-Larsen T., Seidal T. et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy // *BMC Urol*. – 2010. – Vol. 10. – P. 20. <http://doi.org/10.1186/1471-2490-10-20>.
43. Tjärnlund-Wolf A., Brogren H., Lo E. H., Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012; 43(10):2833–2839. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622217>.
44. Urano T., Castellino F.J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1487–1497. <http://doi.org/10.1111/jth.14157>.
45. Watanabe R., Wada H., Miura Y. et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(3):229–233. <http://doi.org/10.1177/107602960100700309>.
46. de Witte J. H., Sweep C. G., Klijn J. G. et al. Prognostic value of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its complex with the type-1 inhibitor (PAI-1) in breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;80(1–2):286–294. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690353>.
47. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue Plasminogen Activator as a Possible Indicator of Breast Cancer Relapse: A Preliminary, Prospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2398. <http://doi.org/10.3390/jcm11092398>.
48. Wu Z., Du Y., Cai X., Xu Q. Caprini score combined with thrombotic molecular markers for predicting DVT in patients with traumatic fractures. *Sci Rep*. 2025;15(1):1847. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-85941-z>.
49. Yang Y., Feng G., Yan J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221097383. <http://doi.org/10.1177/10760296221097383>.
50. Zhang J., Xue M., Chen Y. et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10170–10184. <http://doi.org/10.21037/apm-21-2222>.
51. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020;49(2):141–146. <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>.
52. Zhong L., Dou J., Lin Q. et al. Tissue-Type Plasminogen Activator-Inhibitor Complex as an Early Predictor of Septic Shock: A Retrospective, Single-Center Study. *Dis Markers*. 2022;2022:9364037. <http://doi.org/10.1155/2022/9364037>.
53. Zhou Y., He L.-P., Qi Y.-H. et al. Diagnostic value of tissue plasminogen activator-inhibitor complex in sepsis-induced liver injury: A single-center retrospective case-control study. *World J Hepatol*. 2024;16(11):1255–1264. <http://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1255>.
54. Zubac D. P., Wentzel-Larsen T., Seidal T., Bostad L. Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy. *BMC Urol*. 2010;10:20. <http://doi.org/10.1186/1471-2490-10-20>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»,
125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Танашян Маринэ Мовсесовна

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зам. директора
по научной работе, руководитель 1-го неврологического
отделения Института клинической и профилактической
неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.
ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID:
6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Center of Neurology and Neurosciences,
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513

Tanashyan Marine M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy
Director for Science, Head of the 1st Neurological Department,
Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center
of Neurology and Neurosciences.
ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID:
6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014.

Ройтман Евгений Витальевич

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Российский центр неврологии и нейронаук; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова.

E-mail: roitman@HEMOSTAS.RU,

ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID:

7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017

Roitman Eugene V.

Dr. of Sci. (Biol.), Leading Research Fellow, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: roitman@HEMOSTAS.RU,

ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID:

7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017

Раскуражев Антон Алексеевич

канд. мед. наук, врач-невролог, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0003-0522-767X

Raskurazhev Anton A.

Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Senior Research Fellow, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0003-0522-767X

Кузнецова Полина Игоревна

канд. мед. наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Kuznetsova Polina I.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Мазур Андрей Сергеевич

аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0001-8960-721X

Mazur Andrey S.

Postgraduate Student, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0001-8960-721X



Прогнозирование развития уросепсиса: предикторы, методики, технологии

К. А. ЕРШОВА*, Н. В. ШИНДЯПИНА, А. В. КУЛИГИН

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

Поступила в редакцию 10.10.2025 г.; дата рецензирования 10.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. В статье представлен анализ современных подходов к прогнозированию развития уросепсиса с акцентом на изучение биомаркеров и методов диагностики. Актуальность исследования определяется высокой частотой встречаемости уросепсиса, который составляет 31,4% среди всех клинических форм сепсиса.

Цель – определение диагностической значимости и систематизация биомаркеров уросепсиса при остром гнойном пиелонефрите, выявление существующих противоречий для дальнейшего изучения этой проблемы.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы с использованием методологии PRISMA for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). Поиск осуществлялся в базах PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews и поисковой системы Google Scholar по ключевым словам: «биомаркеры» ИЛИ «цитокины» ИЛИ «экспрессия генов» ИЛИ «интерлейкин-6» И «сепсис» И «синдром системной воспалительной реакции» И «пиелонефрит» («biomarkers» OR «cytokines» OR «gene expression» OR «interleukin-6») AND («sepsis» AND «systemic inflammatory response syndrome» AND «pyelonephritis»). Дата последнего поискового запроса – 30.05.2025. Критериями отбора публикаций для включения в обзор (по методологии PICOD) послужили следующие: (P) популяция – пациенты с уросепсисом на фоне острого гнойного пиелонефрита; (I) вмешательство – прогнозирование развития уросепсиса с использованием биомаркеров; (C) сравнение – пациенты с неосложненным течением острого гнойного пиелонефрита; (O) исходы – развитие сепсиса на фоне острого гнойного пиелонефрита; (D) дизайн исследования – про-/ретроспективные когортные исследования. Критерии исключения: недостаточность релевантных данных или интересующих результатов; дублирующая публикация; неосложненное течение острого (обострения хронического) пиелонефрита; отсутствие полнотекстовой версии публикации; обзоры и метаанализы. Критический анализ качества исследований проведен по шкале Ньюкасла – Оттавы (Newcastle – Ottawa Scale, NOS).

Результаты. Отобрано 39 исследований, обобщающих лечение 38021 пациентов. Большинству исследований присвоено более 6 баллов по шкале NOS, что свидетельствовало о высоком качестве исследований. В ходе систематизации полученных данных осуществлена категоризация биомаркеров в соответствии со степенью внедрения их в клиническую практику; по функциональности и по механизму действия.

Закключение. Обзор предметного поля позволил установить надежные предикторы развития и течения уросепсиса, которые могут существенно улучшить качество диагностики и лечения.

Ключевые слова: сепсис, пиелонефрит, биомаркеры, диагностика, машинное обучение, прецизионная медицина

Для цитирования: Ершова К. А., Шиндяпина Н. В., Кулигин А. В. Прогнозирование развития уросепсиса: предикторы, методики, технологии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 107–116. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-107-116>.

Predicting the development of urosepsis: predictors, techniques, technologies

KARINA A. ERSHOVA*, NATALIA V. SHINDYAPINA, ALEXANDR V. KULIGIN

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Received 10.10.2025; review date 10.11.2025

ABSTRACT

Introduction. The article presents an analysis of modern approaches to predicting urosepsis development, focusing on biomarker research and diagnostic methods. The study is relevant due to the high prevalence of urosepsis, which accounts for 31.4% of all clinical forms of sepsis.

The objective was to determine the diagnostic significance and systematization of biomarkers of urosepsis in acute purulent pyelonephritis, to identify existing contradictions for further study of this problem.

Materials and methods. A systematic literature review was conducted using the PRISMA for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) methodology, searching PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Google Scholar with keywords: «biomarkers» OR «cytokines» OR «gene expression» OR «interleukin-6» AND «sepsis» AND «systemic inflammatory response syndrome» AND «pyelonephritis» (last search: May 30, 2025), with inclusion criteria based on PICOD: (P - population) patients with urosepsis due to acute purulent pyelonephritis; (I - intervention) prediction of urosepsis development using biomarkers; (C - comparison) patients with uncomplicated acute purulent pyelonephritis; (O - outcomes) development of sepsis in acute purulent pyelonephritis; (D - study design) prospective/retrospective cohort studies, and exclusion criteria: insufficient relevant data or interesting results, duplicate publications, uncomplicated course of acute (or exacerbation of chronic) pyelonephritis, lack of full-text version, reviews and meta-analyses, with research quality analysis conducted using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS).

Results. A total of 39 studies involving 38,021 patients were selected, with the majority receiving more than 6 points on the Newcastle–Ottawa Scale (NOS), indicating high-quality research, and during the systematization of the obtained data, biomarkers were categorized according to the degree of their implementation in clinical practice; in terms of functionality and mechanism of action.

Conclusion. The findings of the scoping review identified reliable predictors of urosepsis development and progression, which can significantly improve the quality of diagnosis and treatment.

Keywords: sepsis, pyelonephritis, biomarkers, diagnostics, machine learning, precision medicine

For citation: Ershova K. A., Shindyapina N. V., Kuligin A. V. Predicting the development of urosepsis: predictors, techniques, technologies. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 107–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-107-116>.

* Для корреспонденции:
Карина Анатольевна Ершова
E-mail: surovcevak@gmail.com

* Correspondence:
Karina A. Ershova
E-mail: surovcevak@gmail.com

Введение

Процесс диагностики уросепсиса претерпел существенные изменения за последние десятилетия. На начальном этапе диагностика основывалась на клинической симптоматике, базовых лабораторных показателях, инструментальной диагностике. К 2000–2010 гг. постепенно начали внедряться биохимические маркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин), молекулярно-генетические маркеры (определение патогенов методом ПЦР). В настоящее время наблюдается переход к комплексной оценке с использованием современных биомаркеров, применением машинного обучения и созданием прогностических моделей.

В современной клинической практике особую значимость приобретает проблема ранней диагностики уросепсиса при остром гнойном пиелонефрите. Существующие диагностические алгоритмы демонстрируют недостаточную чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования развития уросепсиса. Данное обстоятельство обуславливает необходимость разработки новых подходов к диагностике генерализации инфекционного процесса. Выявление групп высокого риска сепсиса позволит оптимизировать лечение урологических больных. Применение ScR-методологии продиктовано необходимостью объективного анализа противоречивых данных о диагностической ценности различных маркеров и формирования объективных выводов.

Цель исследования – определение диагностической значимости и систематизация биомаркеров уросепсиса при остром гнойном пиелонефрите, выявление существующих противоречий для дальнейшего изучения этой проблемы.

Для достижения поставленной цели изучили существующие методы предикции генерализации воспаления и бактериальных инфекций, проанализировали их эффективность в прогнозировании осложнений и оценили возможность внедрения этих методов в клиническую практику.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с заранее разработанным протоколом.

Критерии соответствия. По методологии PICOD при формировании обзора предметного поля были установлены следующие критерии отбора публикаций:

- (Р) популяция – пациенты с уросепсисом на фоне острого гнойного пиелонефрита;
- (I) вмешательство – прогнозирование развития уросепсиса с использованием биомаркеров;
- (С) сравнение – пациенты с неосложненным течением острого гнойного пиелонефрита;

– (О) исходы – развитие сепсиса на фоне острого гнойного пиелонефрита;

– (D) дизайн исследования – проспективные/ретроспективные когортные исследования.

Критерии исключения: недостаточность релевантных данных или интересующих результатов; дублирующая публикация; неосложненное течение острого (обострения хронического) пиелонефрита; отсутствие полнотекстовой версии публикации; обзоры и метаанализы.

Стратегия поиска и источники информации. Обзор предметного поля выполняли на основании методологии PRISMA for Scoping Reviews (PRISMA ScR). Двумя авторами (К. А. Ершова, Н. В. Шиндяпина) независимо друг от друга на протяжении мая 2025 г. был проведен систематический поиск релевантных публикаций по исследованию в базах данных PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews и поисковой системе Google Scholar с использованием следующей стратегии поиска: «биомаркеры» ИЛИ «цитокины» ИЛИ «экспрессия генов» ИЛИ «интерлейкин-6» И «сепсис» И «синдром системной воспалительной реакции» И «пиелонефрит» («biomarkers» OR «cytokines» OR «gene expression» OR «interleukin-6») AND («sepsis» AND «systemic inflammatory response syndrome» AND «pyelonephritis»).

При проведении информационного поиска не устанавливались ограничения по хронологическому и языковому исполнению. Методом расширения выборки стал детальный анализ библиографических данных и цитируемых источников, что способствовало выявлению дополнительных научных работ, ранее не попавших в поле зрения при проведении исследования. Логика поисковой стратегии схематично приведена на рис. 1.

Процесс извлечения данных. Два независимых автора рассмотрели и оценили отобранные исследования в соответствии с критериями соответствия.

Критическая оценка качества выбранных источников. В процессе анализа научной литературы для каждого включенного исследования были систематизированы следующие данные:

- а) характеристика исследования – фамилия первого автора публикации, страна проведения исследования, год публикации, период исследования, общее количество пациентов, дизайн исследования;
- б) исходные характеристики пациентов и проведенных диагностических и лечебных мероприятий;
- в) результаты исследования – ранняя диагностика тяжелых инфекционных осложнений, продолжительность интенсивной терапии, конечные исходы заболевания.

Синтез результатов. Для оценки методологического качества отобранных нерандомизированных когортных исследований применили шкалу



Диаграмма включения публикаций по методологии PRISMA
Flow diagram of the inclusion of publications on the PRISMA methodology

Ньюкасла-Оттавы (Newcastle-Ottawa Scale, NOS). Данная шкала предусматривает балльную систему оценки, где максимально возможное количество баллов составляет 9. Исследования, набравшие 6 и более баллов по данной шкале, классифицировались как обладающие высоким методологическим качеством (рисунок).

Результаты

Отбор источников. В ходе систематического поиска научной литературы были получены следующие результаты: в базе данных PubMed и поисковой системе Google Scholar выявлено 3302 публикации, соответствующих заданным критериям отбора.

На следующем этапе был проведен скрининг аннотаций 3302 публикации. Из них 38 работ представляли собой обзорные статьи. В результате тщательного отбора в конечный анализ было включено 39 публикаций, посвященных исследованию взаимосвязи биомаркеров с течением и прогнозированием тяжести уросепсиса при остром гнойном пиелонефрите.

Характеристики источников. Двумя авторами (К. А. Ершова, Н. В. Шиндяпина) независимо друг от друга произведена оценка качества исследований с использованием шкалы NOS (таблица). В случае расхождения оценок итоговое решение принимал третий автор (А. В. Кулигин). Были получены следующие результаты:

- высокий риск систематической ошибки (5 баллов и менее) продемонстрировали 2 исследования [21, 33];
- средний риск систематической ошибки (6–7 баллов) имели 24 исследования [1–4, 6, 10, 13–15, 17–20, 22, 24–27, 29, 32, 34, 36, 37, 39];
- низкий риск систематической ошибки (8–9 баллов) показали оставшиеся 13 исследований [5, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 23, 28, 30, 31, 35, 38].

В ходе систематизации полученных данных была осуществлена категоризация биомаркеров в соответствии с их характеристиками и механизмами действия.

По степени внедрения в клиническую практику: *традиционные* (прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP), интерлейкины (IL-6, IL-8), липокалин (NGAL), гематологические индексы (NLR, PLR, SII), тромбоцитарные показатели (MPV, PDW), лактат) и *современные* (длинные некодирующие РНК (MALAT1, NEAT1, DSCR4), внеклеточная ДНК, макрофагальный ингибиторный фактор (MIF), пресепсин (sCD14-ST), тканевой фактор на микрочастицах, амфотерин (HMGB1), генетические полиморфизмы).

По функциональности: *диагностические* (PCT, CRP, IL-6, IL-8, NGAL, sCD14-ST, лактат), *прогностические* (гематологические индексы, тромбоцитарные показатели, MIF, HMGB1, тканевой фактор на микрочастицах).

По механизму действия: *воспалительные* (PCT, CRP, IL-6, IL-8, MIF, HMGB1), клеточные (гематологические индексы, тромбоцитарные показатели, тканевой фактор на микрочастицах), *молекулярно-генетические* (MALAT1, NEAT1, DSCR4, внеклеточная ДНК, генетические полиморфизмы, sCD14-ST, NGAL).

Обсуждение

Традиционные биомаркеры уросепсиса. Анализ представленных исследований демонстрирует значительный прогресс в изучении биомаркеров уросепсиса как осложнения острого пиелонефрита. Несмотря на сохраняющуюся значимость традиционных методов диагностики, современные исследования подтверждают, что прокальцитонин и интерлейкины остаются основными маркерами

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований
Table 1. Baseline characteristics of included studies

Первый автор, год публикации	Страна	Период исследования	Тип исследования	Размер выборки	NOS
Чернова Ю. Г., 2018 [1]	Россия	Нет данных	ПК	60	7
Al-lateef B. A., 2023 [2]	Ирак	Январь 2021 – декабрь 2021 г.	ПК	200	7
Al Rushood M., 2020 [3]	Кувейт	2017–2019 гг.	РК	150	7
Ambaringrum S. L., 2022 [4]	Индонезия	2017–2019 гг.	РК	300	6
Ambite I., 2025 [5]	Испания, США	2022–2024 гг.	ПК	250	8
Anand D., 2015 [6]	Сингапур	Нет данных	ПК	100	7
Angelova S., 2019 [7]	Болгария	2017–2018 гг.	РК	100	8
Claessens Y. E., 2010 [8]	Франция	2007–2009 гг.	ПК	200	8
Claessens Y. E., 2017 [9]	Франция	2014–2016 гг.	ПК	275	8
Darogha S. N., 2021 [10]	Ирак	Нет данных	РК	150	7
DeBiasi R. L., 2021 [11]	США	Март 2020 – июнь 2020 г.	РК	85	8
Guinard-Barbier S., 2011 [12]	Франция	2008–2010 гг.	ПК	120	8
Gürgöze M. K., 2005 [13]	Турция	Нет данных	ПК	76	7
Hang Z., 2025 [14]	Китай	2020–2023 гг.	РК	150	7
Hernández J. G., 2011 [15]	Швеция	Нет данных	ПК	23	7
Holub M., 2013 [16]	Чехия	Нет данных	ПК	57	8
Lannergård A., 2009 [17]	Швеция	Нет данных	ПК	60	7
Lee G. H., 2018 [18]	Южная Корея	Январь 2012 – июнь 2013 г.	РК	140	7
Levine A. R., 2018 [19]	США	Нет данных	РК	293	6
Mazaheri M., 2021 [20]	Иран	2019–2020 гг.	РК	120	7
Mihal'ová M., 2023 [21]	Словакия	Нет данных	ПК	36	5
Min K., 2024 [22]	Южная Корея	2018–2023 гг.	РК	450	7
Nickavar A., 2016 [23]	Иран	2014–2015 гг.	ПК	74	8
Nursanto T. F., 2020 [24]	Индонезия	Нет данных	РК	36	7
Qi T., 2021 [25]	Китай	Апрель 2019 – сентябрь 2019 г.	РК	90	7
Ricaño-Ponce I., 2022 [26]	Испания	2021–2022 гг.	ПК	150	6
Seo D.Y., 2016 [27]	Южная Корея	2013–2015 гг.	ПК	250	7
Shaikh N., 2020 [28]	США	Нет данных	ПК	1200	9
Shen J., 2024 [29]	Китай	2022–2023 гг.	РК	90	7
Su M., 2023 [30]	Китай	2019–2021 гг.	ПК	1200	9
Tambo M., 2020 [31]	Япония	Нет данных	ПК	100	9
Toldi J., 2023 [32]	Венгрия	Нет данных	ПК	50	7
Truong M. H., 2024 [33]	Вьетнам	2022–2024 гг.	РК	150	5
Tsalkidou E. A., 2013 [34]	Греция	Нет данных	ПК	77	7
Van der Starre W. E., 2015 [35]	Нидерланды	Нет данных	РК	787	8
Woei-A-Jin F. J. S. H., 2014 [36]	Бельгия	Нет данных	РК	102	6
Yamashita R., 2023 [37]	Япония	2020–2022 гг.	ПК	120	7
Yang B., 2024 [38]	Китай	Январь 2018 – декабрь 2022 г.	РК	300	8
Zayed K. M. S., 2016 [39]	Египет	Декабрь 2015 – апрель 2016 г.	ПК	150	7

Примечание: РК – ретроспективное когортное исследование; ПК – проспективное когортное исследование; NOS – оценка по шкале Ньюкасла – Оттавы (Newcastle – Ottawa Scale).

в диагностике бактериальных инфекций мочевыводящих путей (табл. 2).

В многочисленных исследованиях прокальцитонин демонстрирует высокую специфичность в прогнозировании инфекций мочевыводящих путей и коррелирует с тяжестью заболевания [14, 19], в то время как IL-6 и IL-8 не всегда позволяют дифференцировать острый пиелонефрит от инфекций нижних мочевыводящих путей [3, 20], однако в сочетании с другими маркерами значительно повыша-

ют диагностическую точность [28]. С-реактивный белок является важным неспецифическим маркером воспаления, который активно используется в диагностике уросепсиса [8]. Он особенно информативен при развитии бактериальной инфекции, хотя его ответ на вирусную инфекцию незначителен.

Стоит отметить, что прокальцитонин более чувствителен и специфичен, чем С-реактивный белок и интерлейкины, для выявления бактериальных инфекций. Он позволяет дифференцировать

Таблица 2. Некоторые биомаркеры уросепсиса и их дифференциально-диагностический потенциал
Table 2. Selected biomarkers of urosepsis and their differential diagnostic potential

Биомаркер	Характеристика	Диагностическая ценность	Первый автор, год, страна исследования	Размер выборки
IL-6	Провоспалительный цитокин	Высокая чувствительность при бактериальных инфекциях	Mazaheri M., 2021 [20] Qi T., 2021, Китай [25] Shaikh N., 2020, США [28]	120 90 1500
IL-8	Провоспалительный цитокин	Комбинация с IL-6 повышает диагностическую точность	Mazaheri M., 2021 [20]	120
Прокальцитонин	Маркер бактериальной инфекции	Ранняя диагностика бактериальной инфекции. Оценка эффективности лечения	Darogha S.N., 2021, Ирак [10] Levine A.R., 2018, США [19] Seo D.Y., 2016, Южная Корея [27]	150 293 250
С-реактивный белок	Маркер воспаления	Ранняя неспецифическая диагностика воспаления	Claessens Y.E., 2010, Франция [8]	200
Пресепсин	Маркер бактериальной инфекции	Оценка тяжести состояния. Прогнозирование исхода заболевания	Chernova Y.G., 2018, Россия [1] Claessens Y.E., 2017, Франция [9] Yamashita R., 2023, Япония [37]	60 275 120
Макрофагальный ингибиторный фактор	Иммунный маркер	Оценка прогноза и эффективности лечения	Toldi J., 2023, Венгрия [32]	50
Внеклеточная ДНК	Маркер сепсиса	Оценка бактериальной нагрузки	Mihal'ová M., 2023, Словакия [21]	36
Длинные некодирующие РНК	Маркер сепсиса	Прогнозирование тяжести	Shen J., 2024, Китай [29]	90
Мультимаркерный подход	Комбинация различных биомаркеров	Повышение точности диагностики	Yang B., 2024, Китай [38]	100

Примечание: приведенные в таблице цитокины и маркеры могут использоваться как отдельно, так и в комбинации для повышения точности диагностики и прогнозирования исхода заболевания.

бактериальные инфекции от вирусных, так как при последних уровень прокальцитонина обычно не повышается.

Цитокиновый профиль при уросепсисе. При развитии уросепсиса наблюдается дисбаланс иммунного ответа, проявляющийся в гиперреактивности врожденных иммунных механизмов на фоне угнетения адаптивных иммунных реакций [5], что проявляется в значительном повышении уровня провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и IL-8 [20], которые демонстрируют высокую чувствительность при диагностике бактериальных инфекций мочевыводящих путей. У детей уровни этих цитокинов не всегда позволяют дифференцировать острый пиелонефрит от инфекций нижних мочевыводящих путей [3], однако в сочетании с другими маркерами воспаления, такими как пресепсин [1, 9, 31, 37] и макрофагальный ингибиторный фактор [32], они могут служить предикторами развития уросепсиса и оценки тяжести состояния.

Дополнительно стоит отметить, что динамика изменения уровней различных цитокинов в сочетании с оценкой соотношения между про- и противовоспалительными факторами позволяет более точно оценить тяжесть инфекции и эффективность проводимого лечения [5]. При этом важно учитывать, что уровень IL-6 может служить предиктором развития уросепсиса после урологических операций [25], а комбинация различных маркеров воспаления обеспечивает более высокую диагностическую точность по сравнению с оценкой отдельных показателей (табл. 2).

Молекулярные маркеры и генетические факторы. Современные исследования в области молекулярной диагностики уросепсиса и инфекций мочевыводящих путей активно изучают различные молекулярно-генетические маркеры, влияющие на развитие и течение заболевания.

Особое внимание уделяется генетическим полиморфизмам, которые могут предрасполагать к развитию фебрильных инфекций мочевыводящих путей. В частности, исследование W. E. van der Starre et al. [35] демонстрирует, что определенные генетические маркеры в сочетании с уровнем витамина D могут служить факторами риска развития инфекционных осложнений, включая бактериемию.

Одним из перспективных направлений является изучение внеклеточной ДНК в моче как потенциального маркера уросепсиса. Динамика уровня внеклеточной ДНК может отражать тяжесть воспалительного процесса и служить дополнительным диагностическим критерием [21].

Важным направлением является также изучение длинных некодирующих РНК (lncRNAs), таких как MALAT1, NEAT1 и DSCR4, которые могут служить сывороточными биомаркерами для прогнозирования развития уросепсиса и оценки тяжести заболевания [29].

Пресепсин (sCD14-ST) является ранним и специфичным маркером бактериальной инфекции и сепсиса. Он повышается быстрее, чем прокальцитонин и С-реактивный белок, что позволяет раньше идентифицировать инфекционный процесс и начать терапию. Пресепсин не повышается при вирусных инфекциях, что отличает его от некоторых других маркеров [9].

Современные подходы к диагностике все чаще используют мультимаркерные панели в сочетании с методами машинного обучения [38], что позволяет повысить точность диагностики и улучшить

прогнозирование исхода заболевания. Такой комплексный подход учитывает как молекулярные маркеры, так и генетические факторы риска, что открывает новые перспективы в диагностике и лечении уросепсиса.

Современные диагностические подходы. Научное сообщество демонстрирует активный прогресс в разработке новых диагностических стратегий для выявления и прогнозирования развития уросепсиса и инфекций мочевыводящих путей, охватывая широкий спектр исследовательских направлений: внедрение машинного обучения для создания прогностических моделей, позволяющих осуществлять раннюю дифференциацию уросепсиса от инфекций мочевыводящих путей [38], разработка алгоритмов, учитывающих комбинацию различных биомаркеров, повышение точности диагностики благодаря анализу больших данных, исследование мультимаркерного подхода, включающего анализ пресепсина как маркера бактериальной инфекции [1, 9, 31, 37], тканевого фактора на микрочастицах, ассоциированного с тяжестью заболевания [36], прокальцитонина и интерлейкина-6 для оценки бактериальной нагрузки, макрофагального ингибиторного фактора для прогнозирования исхода [32], применение инновационных методов, таких как анализ внеклеточной ДНК в моче [21], исследование длинных некодирующих РНК (lncRNAs) [29], оценка уровня витамина D и генетических полиморфизмов [35], осуществление комплексной оценки состояния пациента через динамическое наблюдение за изменением биомаркеров, комбинацию лабораторных и инструментальных методов, учет клинических данных и анамнеза, развитие перспективных направлений, включая разработку автоматизированных систем диагностики, создание портативных диагностических устройств, внедрение искусственного интеллекта в клиническую практику.

Такой комплексный подход позволяет своевременно прогнозировать развитие уросепсиса, точную оценку тяжести состояния, прогнозирование исхода заболевания, оптимизацию лечебной тактики, снижение риска осложнений. Важно отметить, что современные диагностические методы постоянно совершенствуются, что позволяет своевременно выявлять заболевание и назначать адекватное лечение.

Применение машинного обучения и искусственного интеллекта в диагностике уросепсиса. Алгоритмы машинного обучения позволяют создавать диагностические прогностические модели для калькулезного пиелонефроза [38], разрабатывать алгоритмы для раннего различия уросепсиса от инфекций мочевыводящих путей [14], проводить классификацию и прогнозирование на основе входных данных, анализировать большие массивы клинических показателей, выявлять скрытые закономерности в данных пациентов, оценивать вероятность различных исходов заболевания, оптимизировать терапевтическую тактику, прогнозировать эффективность лечения, минимизировать риск развития осложнений и улучшать

прогноз заболевания. Интеграция ИИ-технологий позволяет обрабатывать огромные массивы данных и выявлять скрытые закономерности, недоступные при традиционном анализе. Эти возможности делают машинное обучение мощным инструментом в современной медицине, особенно при работе с сложными клиническими случаями, требующими комплексного подхода к диагностике и лечению.

Методологическая база включает следующие типы алгоритмов: методы классификации для определения группы риска, регрессионные модели для прогнозирования тяжести состояния, нейронные сети для анализа сложных взаимосвязей между показателями, алгоритмы кластеризации для выявления групп схожих клинических случаев, методы ансамблирования для повышения точности прогнозов [30].

Перспективными направлениями развития технологий машинного обучения в лечебно-диагностическом процессе являются: создание гибридных моделей, объединяющих различные типы данных; разработка систем раннего предупреждения развития сепсиса; интеграция с электронными медицинскими записями; автоматизация процесса принятия клинических решений; создание персонализированных прогностических моделей [38].

Ограничения применения: необходимость качественных обучающих данных; сложность интерпретации результатов работы моделей; риск переобучения моделей; потребность в регулярном обновлении алгоритмов; зависимость от качества входных данных.

Многокомпонентная диагностика при уросепсисе. В клинической диагностике уросепсиса и инфекций мочевыводящих путей ключевую роль играет динамическое наблюдение за показателями воспалительного ответа организма, при этом особое внимание уделяется мониторингу таких маркеров, как С-реактивный белок и сывороточный амилоид А, которые позволяют оценить степень воспалительного процесса и эффективность проводимого лечения [17].

Важным аспектом диагностики является анализ гематологических показателей, помогающих прогнозировать развитие септического шока при обструктивном пиелонефрите [22]. В современной практике также активно используются определение уровня прокальцитонина для оценки бактериальной нагрузки [3], измерение концентрации интерлейкина-6 для определения активности воспалительного процесса [20], анализ уровня пресепсина как маркера тяжести сепсиса [37], оценка тканевого фактора на микрочастицах для прогнозирования осложнений [36].

Мониторинг этих показателей в динамике позволяет отслеживать эффективность проводимого лечения, своевременно корректировать терапевтическую тактику, прогнозировать возможные осложнения, оценивать риск развития септического шока, определять необходимость интенсификации терапии [2, 22, 30, 33, 34].

Таблица 3. Алгоритмы диагностики уросепсиса в зависимости от клинической ситуации
Table 3. Algorithms for diagnosing urosepsis depending on the clinical situation

Клиническая ситуация	Рекомендуемый алгоритм диагностики	Основные маркеры	Прогноз
Подозрение на острый гнойный пиелонефрит	Базовый алгоритм: Клинический осмотр Общий анализ крови Общий анализ мочи Расширенный б/х анализ крови	Лейкоциты Лейкоцитарная формула С-реактивный белок Прокальцитонин Интерлейкин-6	Низкий риск
Риск развития сепсиса	Расширенный алгоритм: Базовый алгоритм + Прокальцитонин Цитокиновый профиль Пресепсин	Прокальцитонин Интерлейкин-6 Интерлейкин-8 Пресепсин ДНК в моче	Умеренный риск
Тяжелое течение уросепсиса	Комплексный алгоритм: Расширенный алгоритм + Определение внеклеточной ДНК Анализ длинных некодирующих РНК Оценка тканевого фактора Применение ИИ-алгоритмов	Мультимаркерная панель LncRNAs Тканевой фактор	Высокий риск

Особое значение имеет комплексный подход к оценке состояния пациента, включающий регулярный контроль биомаркеров воспаления, динамическое наблюдение за клиническими показателями, анализ результатов инструментальных исследований, учет анамнеза заболевания, оценку ответа на проводимое лечение.

Особенно перспективным является сочетание различных диагностических подходов, что обеспечивает максимальную точность и надежность результатов. В перспективе ожидается дальнейшее развитие персонализированной медицины, где для каждого пациента будет создаваться индивидуальный профиль риска и прогноз течения заболевания на основе комплексного анализа всех доступных маркеров и данных. Такой мультидисциплинарный подход к диагностике и мониторингу позволяет обеспечить максимально эффективное лечение пациентов с уросепсисом, минимизируя риск развития тяжелых осложнений и улучшая прогноз заболевания [10, 13, 14, 18, 24, 28, 33, 38].

Рекомендации по использованию диагностических алгоритмов в клинической практике.

Схема последовательного применения диагностических методов:

- 1) первичная оценка (первые 2 часа): сбор анамнеза, клинический осмотр, базовый набор анализов;
- 2) промежуточная оценка (6–12 часов): анализ биомаркеров, оценка динамики показателей, применение ИИ-моделей;
- 3) окончательная диагностика (24 часа): комплексная оценка данных, коррекция тактики лечения, мониторинг состояния.

Условия применения ИИ-технологий:

- обязательное условие: наличие достаточного объема данных;
- предпочтительно: использование в условиях стационара;
- рекомендуется: комбинация с традиционными методами;
- важно: регулярный мониторинг точности предсказаний.

Ограничения применения алгоритмов:

- базовый алгоритм: недостаточная чувствительность при ранней диагностике;
- расширенный алгоритм: необходимость дополнительного оборудования;
- комплексный алгоритм: высокая стоимость исследования;
- ИИ-технологии: потребность в постоянном обновлении моделей.

Ожидаемые результаты при правильном применении алгоритмов: ранняя диагностика уросепсиса, снижение риска осложнений, оптимизация лечения, улучшение прогноза и исхода заболевания.

Ограничения обзора. В данный обзор включены когортные исследования, проведенные на разнородных группах пациентов с уросепсисом. По некоторым характеристикам, например, генетическим полиморфизмам и уровню витамина D, количество доступных публикаций пока недостаточно для формирования окончательных выводов. К ограничениям обзора следует отнести высокую гетерогенность данных в отношении используемых биомаркеров и методов их определения, что затрудняет проведение полноценного синтеза и формирование окончательных заключений о диагностической ценности различных маркеров. По мере накопления данных необходимо проведение систематических обзоров, посвященных оценке отдельных биомаркеров, что позволит определить наиболее эффективные способы диагностики и прогнозирования течения уросепсиса.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что эволюция диагностических и терапевтических подходов к уросепсису и инфекциям мочевыводящих путей характеризуется переходом к персонализированной медицине, основанной на использовании современных биомаркеров и цифровых технологий.

Интеграция мультипараметрического мониторинга воспалительных маркеров, включая прокальцитонин,

пресепсин, интерлейкины и другие биомаркеры, позволила существенно повысить точность диагностики и эффективность терапевтического вмешательства.

Особую значимость приобретает применение алгоритмов машинного обучения, обеспечивающих создание прогностических моделей и оптимизацию

клинических решений на основе анализа больших данных.

Таким образом, трансформация клинического подхода к данным патологиям отражает современную тенденцию к цифровизации медицины и персонализации лечения, что способствует улучшению исходов заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Чернова Ю. Г., Неймарк А. И., Момот А. П. Роль пресепсина в оценке тяжести и эффективности лечения гнойного пиелонефрита // *Урология*. – 2018. – № 5. – С. 22–26. <http://doi.org/10.18565/urology.2018.5.22-26>.
- Al-lateef B. A., Al-shukri M. S. M., Judi M. R. Expression of circulatory interleukin-6 concentration associated with pseudomonas aeruginosa persistence in recurrent urinary tract infections // *Medical Journal of Babylon*. – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 201–205. http://doi.org/10.4103/mjbl.mjbl_343_22.
- Al Rushood M., AL-Eisa A., AL-Attayah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children // *Journal of Inflammation Research*. – 2020. – Vol. 13. – P. 789–897. <http://doi.org/10.2147/jir.s275570>.
- Ambaringrum S. L., Hernaningsih Y., Kusuma E. et al. Cut-off value of procalcitonin in sepsis and septic shock patients at dr. soetomo hospital // *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 179–184. <http://doi.org/10.24293/ijcpml.v28i2.1827>.
- Ambite I., Chao S. M., Rosenblad T. et al. Molecular analysis of acute pyelonephritis – excessive innate and attenuated adaptive immunity // *Life Science Alliance*. – 2024. – Vol. 8, № 3. – e202402926. <http://doi.org/10.26508/lsa.202402926>.
- Anand D., Das S., Bhargava S. et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study // *Journal of Critical Care*. 2015. – Vol. 30, № 1. – Vol. 218. – e7-218. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.017>.
- Angelova S., Salim A., Kiselova-Kaneva Y. et al. Association of mRNA Levels of IL6, MMP-8, GSS in saliva and pyelonephritis in children // *Molecules*. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 85. <http://doi.org/10.3390/molecules25010085>.
- Claessens Y. E., Schmidt J., Batard E. et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 753–760. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02955.x>.
- Claessens Y. E., Trabattoni E., Grabar S. et al. Plasmatic presepsin (sCD14-ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – Vol. 464. – P. 182–188. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.036>.
- Darogha S. N., Azeez S. H., Abdullah Z. G. Evaluation of procalcitonin and interleukin-6 as a marker of bacterial urinary tract infection // *Cellular and Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 67, № 4. – P. 203–213. <http://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.4.23>.
- DeBiasi R. L., Harahsheh A. S., Srinivasalu H. et al. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 237. – P. 125–135. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.002>.
- Guinard-Barbier S., Grabar S., Chenevier-Gobeaux C. et al. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? // *Biomarkers*. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 355–363. <http://doi.org/10.3109/1354750x.2011.576769>.

REFERENCES

- Chernova Y. G. C., Neymark A. I. N., Momot A. P. M. The role of presepsin in the estimation of disease severity and assesment the treatment efficiency in patients purulent pyelonephritis. *Urologiia*, 2018, vol. 5, pp. 22–26. (In Russ.). <http://doi.org/10.18565/urology.2018.5.22-26>.
- Al-lateef B. A., Al-shukri M. S. M., Judi M. R. Expression of circulatory interleukin-6 concentration associated with pseudomonas aeruginosa persistence in recurrent urinary tract infections. *Medical Journal of Babylon*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 201–205. http://doi.org/10.4103/mjbl.mjbl_343_22.
- Al Rushood M., AL-Eisa A., AL-Attayah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *Journal of Inflammation Research*, 2020, vol. 13, pp. 789–897. <http://doi.org/10.2147/jir.s275570>.
- Ambaringrum S. L., Hernaningsih Y., Kusuma E. et al. Cut-off value of procalcitonin in sepsis and septic shock patients at dr. soetomo hospital. *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*, 2022, vol. 28, no. 2, pp. 179–184. <http://doi.org/10.24293/ijcpml.v28i2.1827>.
- Ambite I., Chao S. M., Rosenblad T. et al. Molecular analysis of acute pyelonephritis – excessive innate and attenuated adaptive immunity. *Life Science Alliance*, 2024, vol. 8, no. 3, e202402926. <http://doi.org/10.26508/lsa.202402926>.
- Anand D., Das S., Bhargava S. et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *Journal of Critical Care*. 2015, vol. 30, no. 1, vol. 218, e7-218.e12. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.017>.
- Angelova S., Salim A., Kiselova-Kaneva Y. et al. Association of mRNA Levels of IL6, MMP-8, GSS in saliva and pyelonephritis in children. *Molecules*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 85. <http://doi.org/10.3390/molecules25010085>.
- Claessens Y. E., Schmidt J., Batard E. et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, vol. 16, no. 6, pp. 753–760. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02955.x>.
- Claessens Y. E., Trabattoni E., Grabar S. et al. Plasmatic presepsin (sCD14-ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients. *Clinica Chimica Acta*, 2017, vol. 464, pp. 182–188. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.036>.
- Darogha S. N., Azeez S. H., Abdullah Z. G. Evaluation of procalcitonin and interleukin-6 as a marker of bacterial urinary tract infection. *Cellular and Molecular Biology*, 2021, vol. 67, no. 4, pp. 203–213. <http://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.4.23>.
- DeBiasi R. L., Harahsheh A. S., Srinivasalu H. et al. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing. *The Journal of Pediatrics*, 2021, vol. 237, pp. 125–135. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.002>.
- Guinard-Barbier S., Grabar S., Chenevier-Gobeaux C. et al. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? *Biomarkers*, 2011, vol. 16, no. 4, pp. 355–363. <http://doi.org/10.3109/1354750x.2011.576769>.

13. Gürgöze M. K., Akarsu S., Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis // *Pediatric Nephrology*. – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 1445–1448. <http://doi.org/10.1007/s00467-005-1941-6>.
14. Hang Z. Predictive value of procalcitonin for the therapeutic response of patients with uroseptic shock: a retrospective case-control study // *American Journal of Translational Research*. – 2025. – Vol. 17, № 2. – P. 992–1004. <http://doi.org/10.62347/vfff7133>.
15. Hernández J. G., Sundén F., Connolly J. et al. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, № 11. – e28289. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0028289>.
16. Holub M., Lawrence D. A., Andersen N. et al. Cytokines and chemokines as biomarkers of community-acquired bacterial infection // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1155/2013/190145>.
17. Lannergård A., Viberg A., Cars O. et al. The time course of body temperature, serum amyloid A protein, C-reactive protein and interleukin-6 in patients with bacterial infection during the initial 3 days of antibiotic therapy // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 41, № 9. – P. 663–671. <http://doi.org/10.1080/00365540903127417>.
18. Lee G. H., Lee Y. J., Kim Y. W. et al. A study of the effectiveness of using the serum procalcitonin level as a predictive test for bacteremia in acute pyelonephritis // *Kosin Medical Journal*. – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 337–346. <http://doi.org/10.7180/kmj.2018.33.3.337>.
19. Levine A. R., Tran M., Shepherd J. et al. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2018. – Vol. 36, № 11. – P. 1993–1997. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.001>.
20. Mazaheri M. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 2. http://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_50_19.
21. Mihalova M., Supčíková N., Kovalčíková A. G. et al. Dynamics of urinary extracellular DNA in urosepsis // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 1008. <http://doi.org/10.3390/biom13061008>.
22. Min K., Kim B. S., Ha Y. S. et al. Predicting septic shock in obstructive pyelonephritis associated with ureteral stones: A retrospective study // *Medicine*. – 2024. – Vol. 103, № 31. – e38950. <http://doi.org/10.1097/md.00000000000038950>.
23. Nickavar A., Safaeian B., Valavi E. Evaluation and comparison of urinary cytokines for the diagnosis of acute pyelonephritis // *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – e38877. <http://doi.org/10.5812/pedinfect.38877>.
24. Nursanto T. F., Soebadi M. A., Soebadi D. M. Comparison of interleukin-6, procalcitonin and c-reactive protein as a diagnostic biomarker in patients urosepsis // *Indonesian Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 122–127. <http://doi.org/10.32421/juri.v27i2.516>.
25. Qi T., Lai C., Li Y. et al. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy // *Urolithiasis*. – 2021. – Vol. 49, № 4. – P. 367–375. <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01237-z>.
26. Ricaño-Ponce I., Riza A. L., de Nooijer A. H. et al. Characterization of sepsis inflammatory endotypes using circulatory proteins in patients with severe infection: a prospective cohort study // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 1. <http://doi.org/10.1186/s12879-022-07761-0>.
27. Seo D. Y., Jo S., Lee J. B. et al. Diagnostic performance of initial serum lactate for predicting bacteremia in female patients with acute pyelonephritis // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 1359–1363. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.062>.
28. Shaikh N., Martin J. M., Hoberman A. et al. Biomarkers that differentiate false positive urinalyses from true urinary tract infection // *Pediatric Nephrology*. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 321–329. <http://doi.org/10.1007/s00467-019-04403-7>.
29. Shen J., Pan L., Chen W. et al. Long non-coding RNAs MALAT1, NEAT1 and DSCR4 can be serum biomarkers in predicting urosepsis occurrence and reflect disease severity // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 289. <http://doi.org/10.3892/etm.2024.12578>.
30. Su M., Guo J., Chen H. et al. Developing a machine learning prediction algorithm for early differentiation of urosepsis from urinary tract infection // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2022. – Vol. 61, № 3. – P. 521–529. <http://doi.org/10.1515/cclm-2022-1006>.
31. Tambo M., Taguchi S., Nakamura Y. et al. Presepsin and procalcitonin as predictors of sepsis based on the new Sepsis-3 definitions in obstructive acute pyelonephritis // *BMC Urology*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12894-020-00596-4>.
32. Toldi J., Kelava L., Marton S. et al. Distinct patterns of serum and urine macrophage migration inhibitory factor kinetics predict death in sepsis: a prospective, observational clinical study // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 588. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-27506-6>.
13. Gürgöze M. K., Akarsu S., Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 2005, vol. 20, no. 10, pp. 1445–1448. <http://doi.org/10.1007/s00467-005-1941-6>.
14. Hang Z. Predictive value of procalcitonin for the therapeutic response of patients with uroseptic shock: a retrospective case-control study. *American Journal of Translational Research*, 2025, vol. 17, no. 2, pp. 992–1004. <http://doi.org/10.62347/vfff7133>.
15. Hernández J. G., Sundén F., Connolly J. et al. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 11, e28289. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0028289>.
16. Holub M., Lawrence D. A., Andersen N. et al. Cytokines and chemokines as biomarkers of community-acquired bacterial infection. *Mediators of Inflammation*, 2013, pp. 1–7. <http://doi.org/10.1155/2013/190145>.
17. Lannergård A., Viberg A., Cars O. et al. The time course of body temperature, serum amyloid A protein, C-reactive protein and interleukin-6 in patients with bacterial infection during the initial 3 days of antibiotic therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2009, vol. 41, no. 9, pp. 663–671. <http://doi.org/10.1080/00365540903127417>.
18. Lee G. H., Lee Y. J., Kim Y. W. et al. A study of the effectiveness of using the serum procalcitonin level as a predictive test for bacteremia in acute pyelonephritis. *Kosin Medical Journal*, 2018, vol. 33, no. 3, pp. 337–346. <http://doi.org/10.7180/kmj.2018.33.3.337>.
19. Levine A. R., Tran M., Shepherd J. et al. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2018, vol. 36, no. 11, pp. 1993–1997. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.001>.
20. Mazaheri M. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease. *International Journal of Preventive Medicine*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 2. http://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_50_19.
21. Mihalova M., Supčíková N., Kovalčíková A. G. et al. Dynamics of urinary extracellular DNA in urosepsis. *Biomolecules*, 2023, vol. 13, no. 6, pp. 1008. <http://doi.org/10.3390/biom13061008>.
22. Min K., Kim B. S., Ha Y. S. et al. Predicting septic shock in obstructive pyelonephritis associated with ureteral stones: A retrospective study. *Medicine*, 2024, vol. 103, no. 31, e38950. <http://doi.org/10.1097/md.00000000000038950>.
23. Nickavar A., Safaeian B., Valavi E. Evaluation and comparison of urinary cytokines for the diagnosis of acute pyelonephritis. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 2016, vol. 4, no. 4, e38877. <http://doi.org/10.5812/pedinfect.38877>.
24. Nursanto T. F., Soebadi M. A., Soebadi D. M. Comparison of interleukin-6, procalcitonin and c-reactive protein as a diagnostic biomarker in patients urosepsis. *Indonesian Journal of Urology*, 2020, vol. 27, no. 2, pp. 122–127. <http://doi.org/10.32421/juri.v27i2.516>.
25. Qi T., Lai C., Li Y. et al. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*, 2021, vol. 49, no. 4, pp. 367–375. <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01237-z>.
26. Ricaño-Ponce I., Riza A. L., de Nooijer A. H. et al. Characterization of sepsis inflammatory endotypes using circulatory proteins in patients with severe infection: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2022, vol. 22, no. 1. <http://doi.org/10.1186/s12879-022-07761-0>.
27. Seo D. Y., Jo S., Lee J. B. et al. Diagnostic performance of initial serum lactate for predicting bacteremia in female patients with acute pyelonephritis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2016, vol. 34, no. 8, pp. 1359–1363. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.062>.
28. Shaikh N., Martin J. M., Hoberman A. et al. Biomarkers that differentiate false positive urinalyses from true urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*, 2019, vol. 35, no. 2, pp. 321–329. <http://doi.org/10.1007/s00467-019-04403-7>.
29. Shen J., Pan L., Chen W. et al. Long non-coding RNAs MALAT1, NEAT1 and DSCR4 can be serum biomarkers in predicting urosepsis occurrence and reflect disease severity. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 289. <http://doi.org/10.3892/etm.2024.12578>.
30. Su M., Guo J., Chen H. et al. Developing a machine learning prediction algorithm for early differentiation of urosepsis from urinary tract infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2022, vol. 61, no. 3, pp. 521–529. <http://doi.org/10.1515/cclm-2022-1006>.
31. Tambo M., Taguchi S., Nakamura Y. et al. Presepsin and procalcitonin as predictors of sepsis based on the new Sepsis-3 definitions in obstructive acute pyelonephritis. *BMC Urology*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12894-020-00596-4>.
32. Toldi J., Kelava L., Marton S. et al. Distinct patterns of serum and urine macrophage migration inhibitory factor kinetics predict death in sepsis: a prospective, observational clinical study. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 588. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-27506-6>.

33. Truong M. H., Ngo T. Q., Nguyen Q. T. et al. The value of hematological indices as predictors of septic shock in acute obstructive pyelonephritis // *Biomedical Research and Therapy*. – 2024. – Vol. 11, № 6. – P. 6488–6493. <http://doi.org/10.15419/bmrat.v11i6.895>.
34. Tsalkidou E. A., Roilides E., Gardikis S. et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood // *Pediatric Nephrology*. – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1091–1097. <http://doi.org/10.1007/s00467-013-2432-9>.
35. Van der Starre W. E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al. Urinary proteins, vitamin d and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – e0121302. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0121302>.
36. Woei-A-Jin F. J. S. H., van der Starre W. E., Tesselar M. E. T. et al. Procoagulant tissue factor activity on microparticles is associated with disease severity and bacteremia in febrile urinary tract infections // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133, № 5. – P. 799–803. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.007>.
37. Yamashita R., Izumi Y., Nakada K. et al. Utility of urinary presepsin in the diagnosis of pyelonephritis: a cross-sectional study // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 365. <http://doi.org/10.1186/s12879-023-08353-2>.
38. Yang B., Zhong J., Yang Y. et al. Machine learning constructs a diagnostic prediction model for calculous pyonephrosis // *Urolithiasis*. – 2024. – Vol. 52, № 1. – P. 96. <http://doi.org/10.1007/s00240-024-01587-y>.
39. Zayed K. M. S., Abdelhakeem A. M., Gafar H. S. et al. Diagnostic value of platelet parameters versus interleukin-6 in children with urinary tract infection // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. – 2016. – Vol. 64, № 3. – P. 142–148. <http://doi.org/10.1016/j.epag.2016.04.002>.
33. Truong M. H., Ngo T. Q., Nguyen Q. T. et al. The value of hematological indices as predictors of septic shock in acute obstructive pyelonephritis. *Biomedical Research and Therapy*, 2024, vol. 11, no. 6, pp. 6488–6493. <http://doi.org/10.15419/bmrat.v11i6.895>.
34. Tsalkidou E. A., Roilides E., Gardikis S. et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood. *Pediatric Nephrology*, 2013, vol. 28, no. 7, pp. 1091–1097. <http://doi.org/10.1007/s00467-013-2432-9>.
35. Van der Starre W. E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al. Urinary proteins, vitamin d and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study. *PLOS ONE*, 2015, vol. 10, no. 3, e0121302. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0121302>.
36. Woei-A-Jin F. J. S. H., van der Starre W. E., Tesselar M. E. T. et al. Procoagulant tissue factor activity on microparticles is associated with disease severity and bacteremia in febrile urinary tract infections. *Thrombosis Research*, 2014, vol. 133, no. 5, pp. 799–803. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.007>.
37. Yamashita R., Izumi Y., Nakada K. et al. Utility of urinary presepsin in the diagnosis of pyelonephritis: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 2023, vol. 23, no. 1, pp. 365. <http://doi.org/10.1186/s12879-023-08353-2>.
38. Yang B., Zhong J., Yang Y. et al. Machine learning constructs a diagnostic prediction model for calculous pyonephrosis. *Urolithiasis*, 2024, vol. 52, no. 1, pp. 96. <http://doi.org/10.1007/s00240-024-01587-y>.
39. Zayed K. M. S., Abdelhakeem A. M., Gafar H. S. et al. Diagnostic value of platelet parameters versus interleukin-6 in children with urinary tract infection. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 2016, vol. 64, no. 3, pp. 142–148. <http://doi.org/10.1016/j.epag.2016.04.002>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского,
410054, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137

Ершова Карина Анатольевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 Университетской клинической больницы № 1 имени С. Р. Миротворцева (Клинический центр).

E-mail: surovcevak@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4783-9204, SPIN: 9972-9532

Шиндяпина Наталия Вячеславовна

канд. мед. наук, ассистент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине.

E-mail: natalek-1111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7124-3697, SPIN: 6186-5930

Кулигин Александр Валерьевич

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Саратовской области.

E-mail: avkuligin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5705-215X, SPIN: 1651-8142

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, Russia, 410054

Ershova Karina A.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit № 2 of the University Clinical Hospital № 1 named after S. R. Mirotvortsev (Clinical Center)
E-mail: surovcevak@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4783-9204, SPIN: 9972-9532

Shindyapina Nataliya V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, and Simulation Technologies in Medicine.
E-mail: natalek-1111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7124-3697, SPIN: 6186-5930

Kuligin Alexander V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, and Simulation Technologies in Medicine, Chief External Specialist in Anesthesiology and Intensive Care Medicine of the Saratov Region.
E-mail: avkuligin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5705-215X, SPIN: 1651-8142



Применение блокады подвздошной фасции и блокады перикапсулярной группы нервов в рамках мультимодальной анальгезии после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы)

М. В. КУЗЬМИНА*, К. Н. ХРАПОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 05.10.2025 г.; дата рецензирования 06.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава является стандартом лечения терминальных стадий деформирующего артроза, при этом данный вид хирургического лечения ассоциирован с развитием интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Современные подходы к обезболиванию базируются на принципе мультимодальной анальгезии, в рамках которого широко применяются различные методы местной анестезии. Современное развитие ультразвуковых технологий и их внедрение в анестезиологическую практику существенно повысило безопасность и эффективность периферических блокад. В обзоре обсуждается клиническая эффективность двух популярных периферических блокад, используемых в мультимодальных схемах анальгезии: блокада подвздошной фасции (FIBS) и блокада перикапсулярной группы нервов (PENG).

Материалы и методы. Поиск публикаций (1973–2024 гг.) проводили в базах данных eLibrary.ru, PubMed, Google Scholar. Всего было включено 50 публикаций, из них 45 – клинические исследования.

Заключение. Современные данные в целом подтверждают эффективность использования таких методов регионарной анестезии, как FIBS и блокада PENG, в рамках мультимодальной анальгезии у пациентов после первичного ЭТБС. Такой подход обеспечивает опиоидсберегающий эффект, снижает риск различных осложнений и способствует ранней мобилизации. Однако в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы дать четкие рекомендации по большинству аспектов применения этих блокад.

Ключевые слова: послеоперационное обезбоживание, протезирование тазобедренного сустава, эпидуральная анестезия, блокада подвздошной фасции, блокада перикапсулярной группы нервов

Для цитирования: Кузьмина М. В., Храпов К. Н. Применение блокады подвздошной фасции и блокады перикапсулярной группы нервов в рамках мультимодальной анальгезии после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 117–127. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-117-127>.

The use of fascia iliaca block and pericapsular nerve group block in the framework of multimodal analgesia after primary hip replacement (literature review)

MARIA V. KUZMINA*, KIRILL N. KHRAPOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 05.10.2025; review date 06.11.2025

ABSTRACT

Introduction. Total hip arthroplasty is currently the standard treatment for end-stage osteoarthritis. However, this type of surgery is associated with the development of intense postoperative pain. Modern approaches to pain management are based on the principle of multimodal analgesia, which widely utilizes various methods of local anesthesia. The recent development of ultrasound technology and its integration into anesthesiology has significantly improved the safety and efficacy of peripheral nerve blocks. This review discusses the clinical efficacy of two popular peripheral nerve blocks used in multimodal analgesia regimens: the Fascia Iliaca Block and the Pericapsular Nerve Group Block.

Materials and methods. The search for publications (1973–2024) was carried out in databases eLibrary.ru, PubMed, Google Scholar. A total of 50 publications were included, of which 45 were clinical studies.

Conclusion. Current evidence generally confirms the effectiveness of using regional anesthesia techniques such as FIB and PENG block as a part of multimodal analgesia in patients after primary THA. This approach provides an opioid-sparing effect, reduces the risk of various complications, and promotes early mobilization. However, there are currently insufficient data to provide clear recommendations for most aspects of the application of these blocks.

Keywords: postoperative pain management, total hip arthroplasty, epidural anesthesia, fascia iliaca block, pericapsular nerve group block

For citation: Kuzmina M. V., Khrapov K. N. The use of fascia iliaca block and pericapsular nerve group block in the framework of multimodal analgesia after primary hip replacement (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 117–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-117-127>.

* Для корреспонденции:
Мария Владимировна Кузьмина
E-mail: murmansk-manya@mail.ru

* Correspondence:
Maria V. Kuzmina
E-mail: murmansk-manya@mail.ru

Деформирующий остеоартроз тазобедренного сустава (ТБС) остается ведущей патологией опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭПТБС) является стандартом лечения терминальных стадий деформирующего остеоартроза, обеспечивая восстановление функциональной активности и улучшение качества жизни пациентов. Ежегодно в РФ выполняется не менее 30 тыс. таких оперативных вмешательств. При этом данный вид хирургического лечения ассоциирован с развитием интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Неадекватный контроль боли препятствует ранней реабилитации, увеличивает сроки госпитализации и риск развития осложнений [21]. Современные подходы к обезболиванию базируются на принципе мультимодальной анальгезии, который подразумевает применение комбинации препаратов с различным механизмом действия, а также местной анестезии [21].

Боль после операций на ТБС имеет преимущественно ноцицептивный характер с незначительным нейропатическим компонентом. На выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде влияет характер исходной патологии (идиопатический коксартроз, посттравматический коксартроз, асептический некроз головки бедренной кости и т. д.), хирургический доступ и особенности техники выполнения операции.

Согласно рекомендациям группы PROSPECT оптимальная схема обезбоживания включает предоперационное или интраоперационное введение парацетамола и НПВС/ЦОГ-2 ингибиторов с последующим продолжением терапии в послеоперационном периоде, при этом опиоиды используются в качестве вспомогательного компонента [3]. Для послеоперационного обезбоживания после ЭПТБС дополнительно могут быть использованы габапентиноиды, анальгетики центрального действия (нефопам), антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин), глюкокортикоиды (дексаметазон) и др. Традиционно при выполнении ортопедических вмешательств в интра- и послеоперационных периодах широко применяют различные методы местной анестезии: эпидуральную анальгезию (ЭА), блокаду поясничного сплетения, местную инфильтрационную анестезию (LIA), блокаду перикапсулярной группы нервов (PENG), блокаду подвздошной фасции (FICB), блокаду бедренного нерва, межфасциальную блокаду мышцы, выпрямляющей спину (ESP) и др.

Долгое время ЭА рассматривалась как «золотой стандарт» для обезбоживания у пациентов после ЭПТБС благодаря высокой эффективности и возможности пролонгированного использования [48]. Однако метод ассоциирован с высоким риском развития гипотензии, задержки мочи и выраженного моторного блока [23]. Необходимость продолжения мониторинга в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у пациентов с коморбидной

патологией также ограничивает применение этого метода.

Современное развитие ультразвуковых технологий и их внедрение в анестезиологическую практику существенно повысило безопасность и эффективность периферических блокад [1]. Подходы к выполнению регионарных методик базируются на глубоком изучении особенностей афферентной иннервации нижней конечности. Иннервация ТБС сложна, имеется значительная индивидуальная вариабильность [26, 38]. Передняя капсула ТБС в основном иннервируется ветвями поясничного сплетения: бедренным нервом (*n. femoralis*) и его суставными ветвями, запирательным нервом (*n. obturatorius*) и добавочными ветвями запирательного нерва (*n. obturatorius accessorius*). Задняя капсула ТБС в основном иннервируется ветвями крестцового сплетения: нервом, идущим к квадратной мышце бедра (*n. quadratus femoris*), седалищным нервом (*n. ischiadicus*), нижним ягодичным нервом (*n. gluteus inferior*). В передней капсуле бедра концентрируется наиболее высокая плотность ноцицептивных рецепторов. Повреждение передней капсулы сустава, связанного с хирургическим доступом, является одной из важных причин формирования болевого синдрома. Восстановление передней капсулы или минимизация ее травматизации в ходе операции способствует снижению частоты послеоперационных вывихов и уменьшению выраженности болевого синдрома после ЭПТБС [42]. В задней капсуле бедра в основном локализуются механорецепторы, ответственные за восприятие механических воздействий, таких как давление и растяжение; роль нервов, иннервирующих заднюю капсулу в формировании послеоперационного болевого синдрома малозначительна [26].

Изучение особенностей и понимание индивидуальной вариабильности иннервации ТБС послужило одной из ключевых предпосылок для разработки и внедрения новых видов периферических блокад [38]. Наиболее популярными методами обезбоживания при первичном ЭПТБС на данный момент являются FICB и PENG [1].

FICB – метод регионарной анестезии, при котором введение местного анестетика (МА) осуществляется под подвздошную фасцию с целью блокады бедренного нерва, латерального кожного нерва бедра и, возможно, запирательного нерва [5, 44].

В 1973 г. P. Winnie et al. опубликовали исследование, в котором благодаря однократной инъекции МА в фасциальное пространство бедренного нерва авторы добивались блокады латерального кожного нерва бедра, бедренного и запирательного нервов. Было высказано предположение, что развитие блокады связано с распространением МА в краниальном направлении с достижением запирательного, латерального кожного нервов бедра у места их формирования (поясничное сплетение). Методика получила название «3 в 1». Блокаду выполняли вслепую, ориентируясь на появление

парестезий [47]. Эта работа во многом послужила основой для дальнейших исследований, связанных с разработкой фасциальных блокад нижних конечностей. В 1989 г. B. Dalens et al. описали блокаду подвздошной фасции, которую выполняли, ориентируясь на анатомические ориентиры; при этом прокалывание подвздошной фасции сопровождалось ощущением «двух щелчков» [9]. Введение МА осуществляли непосредственно под подвздошную фасцию на границе латеральной и двух медиальных третей паховой связки, при этом во многих случаях достигался блок бедренного, латерального кожного и запирающего нервов. В исследовании B. Dalens et al. этот блок проспективно был оценен у 60 педиатрических пациентов (от 0,7 до 17 лет), перенесших операцию на нижней конечности. При этом его сравнили с аналогичной группой из 60 детей, которым был выполнен блок «3 в 1». Адекватная анальгезия была достигнута только у 20% пациентов, которым были выполнена блокада «3 в 1», в то время как блокада подвздошной фасции оказалась эффективной более чем у 90% пациентов. Авторы высказали сомнение, что МА может распространяться в краниальном направлении к поясничному сплетению (блокада «3 в 1»). По их мнению, эффективная блокада нескольких нервов может развиваться только при введении МА позади подвздошной фасции, которая ограничивает потенциальное пространство, где на протяжении значительной части своего пути проходят бедренный, латеральный кожный и запирающий нервы.

Подобное исследование, только у взрослых пациентов, провели X. Capdevila et al. в 1998 г., причем оба метода, FICB и блокада «3 в 1», показали высокую эффективность при послеоперационном обезболивании, но при этом только в 35% случаев достигалась блокада всех трех нервов (чаще не развивалась блокада запирающего нерва) [8]. Клинические данные в целом совпали с результатами радиографического исследования (в раствор МА добавляли контраст), при выполнении обеих процедур блокада нервов достигалась в основном за счет введения МА под подвздошную фасцию и лишь в редких случаях за счет контакта с поясничным сплетением [8].

Хотя выполнение FICB с использованием анатомических ориентиров остается клинически приемлемым и характеризуется удовлетворительным профилем безопасности, необходимо учитывать возможность ложных ощущений «щелчков». Ультразвуковая визуализация обеспечивает более высокую точность позиционирования иглы и оптимизацию распределения МА в целевом анатомическом пространстве, что существенно повышает эффективность блокады [13].

Изначально FICB под контролем ультразвука выполняли путем однократного введения МА ниже паховой связки (I-FICB), при этом предполагалось его распространение до подвздошной ямки для блокады латерального кожного нерва бедра. P. Hebbard et al.

в 2011 г. описали надпаховый доступ, при котором под ультразвуковым контролем МА вводится непосредственно в подвздошную ямку. Такой подход обеспечивал блокаду бедренного нерва и латерального кожного нерва бедра за счет меньшего объема раствора МА, при этом инъекцию выполняли на большем расстоянии от бедренного нерва [18]. По данным K. Vermeylen et al. (2019), надпаховый доступ при блокаде подвздошной фасции (S-FICB) обеспечивает более полную сенсорную блокаду медиальной, передней и латеральной областей бедра по сравнению с I-FICB [43]. В этом исследовании также было показано, что по данным магнитно-резонансной томографии выполнение S-FICB с использованием 40 мл МА приводит к более надежному распространению МА в зоне анатомического расположения трех целевых нервов поясничного сплетения, чем I-FICB. S-FICB также приводит к более равномерному распространению МА в краниальном направлении под подвздошной фасцией и вокруг поясничной мышцы. В исследовании M. Desmet et al. (2017), в котором оценивали эффективность S-FICB, показатели успешности блокады запирающего нерва и всех трех нервов при выполнении S-FICB составили 86% и 67% соответственно [11].

Поскольку FICB, независимо от его модификации, зависит от распределения большого объема местного анестетика (30–40 мл) под фасцией, чаще всего применяют низкие концентрации местных анестетиков длительного действия (бупивакаин 0,25%, левобупивакаин и ропивакаин 0,2%) [25]. Более высокие концентрации могут привести к длительному моторному блоку и невозможности ранней активизации и риску системной токсичности МА.

Изначально блокаду FICB использовали для оказания помощи пациентам с переломами бедренной кости и эффективность блокады оценивали именно у пациентов с такой патологией. Так, например, в исследовании N. Jain et al. (2022) оценивали эффективность FICB у 166 пациентов с переломом шейки бедра или проксимального отдела бедренной кости в условиях отделения неотложной помощи. В первой группе ($n = 81$) в сочетании с системными опиоидами была выполнена I-FICB, во второй группе 85 пациентам были назначены только системные опиоиды [20]. В группе I-FICB медиана эквивалентов морфина составила 0,7 мг/ч; в группе, где использовали только опиоиды – 1,3 мг/ч; при этом не было существенной разницы в изменении уровня боли по сравнению с исходным уровнем между группами в течение первых 8 часов после прибытия в стационар. Также было отмечено статистически значимое снижение частоты нежелательных явлений, связанных с применением опиоидов, таких как делирий и запоры. В другом исследовании у 22 пациентов с переломом шейки бедра, которым также выполняли FICB в приемном отделении, через 60 мин после начала процедуры отмечалось значительное снижение интенсивности болевых ощущений по сравнению с

исходным уровнем, однако 7 из 22 пациентов (32%) нуждались в дополнительном обезболивании опиоидными анальгетиками [37].

В течение короткого промежутка времени от момента внедрения FICB в клиническую практику ее стали применять при плановых ЭПТБС. Результаты метаанализа, проведенного X.-Y. Zhang et al. (2019), продемонстрировали, что FICB эффективно снижает интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде (в течение первых 24 часов), уменьшает потребление морфина и сокращает длительность госпитализации [49]. Авторы также сделали вывод, что необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной стратегии применения FICB.

В настоящее время имеется уже довольно большое количество исследований, в которых сравнивали эффективность FICB с другими регионарными методами. Так, например, одним из эффективных методов обезбоживания пациентов после ЭПТБС, который широко использовали в недавнем прошлом, является блокада поясничного сплетения [29, 39]. Результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность S-FICB и блокады поясничного сплетения после ЭПТБС, показали, что оба метода обезбоживания были сопоставимы по оценке интенсивности болевого синдрома и потребности в морфине. Однако S-FICB обеспечивала более длительную потерю сенсорной чувствительности по сравнению с блокадой поясничного сплетения, что, вероятно, связано с меньшей васкуляризацией подвздошной фасции, где депонируется МА, в отличие от поясничной мышцы, где МА резорбируется быстрее. Также по сравнению с блокадой поясничного сплетения применение S-FICB было связано с более коротким временем готовности к выписке (3 [1–4] против 2 [1–3] дней при S-FICB) и продолжительностью пребывания в стационаре (3 [2–5] против 3 [2–4] дней) [6]. Кроме того, известно, что выполнение блокады поясничного сплетения может быть связано с определенными техническими сложностями и относительно высоким риском развития осложнений, связанных с непреднамеренной интратекальной или эпидуральной инъекцией МА, или ятрогенным повреждением сосудов с формированием ретроперитонеальной гематомы [23]. С внедрением ультразвука в клиническую практику стал набирать популярность более селективный вариант блокады поясничного сплетения – блок мышцы, выпрямляющей спину. В исследовании A. Kaciroglu et al. (2024) не было выявлено достоверных различий в анальгетической эффективности между блокадой ESP и блокадой S-FICB через 24 часа после ЭПТБС. Однако в раннем послеоперационном периоде статистически значимые межгрупповые различия все же были выявлены. Динамический уровень боли по ВАШ (10-балльной) в течение первого часа после операции оказался значимо ниже в группе с блокадой ESP, чем в группе с S-FICB (3 [2–4] против

4 [2–5]). Потребление опиоидов в течение первых 8 часов после операции было значимо выше в группе с S-FICB, чем в группе с блокадой ESP (100 мг [80–120] против 80 мг [61–100]) [22]. В другом исследовании, в котором также сравнивали ESP-блок и S-FICB (всего 60 пациентов) не было выявлено статистически значимых различий в потреблении морфина через 24 часа или показателях боли в любой момент времени [15]. S-FICB вызывала более надежную сенсорную блокаду в области бедренного нерва и латерального кожного нерва бедра. Однако сила четырехглавой мышцы была лучше сохранена в группе ESPB по сравнению с группой S-FICB.

Блокада бедренного нерва является относительно простой и высокоэффективной методикой регионарной анестезии, которая и в настоящее время часто применяется в ортопедической практике. Проведенный метаанализ X. Wang et al. (2017), в котором сравнивали эффективность и безопасность применения блокады бедренного нерва и FICB у пациентов, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, не выявил статистически значимых различий в показателях интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде (через 12–48 часов) и в частоте назначения наркотических анальгетиков. Обе методики продемонстрировали сопоставимый профиль безопасности без увеличения частоты таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота и кожный зуд [46]. Правда, авторы отметили существенные ограничения проведенного исследования (небольшое количество пациентов, различия в дозах МА и др.). Кроме того, из-за сложной иннервации капсулы ТБС и нижней конечности изолированная блокада бедренного нерва не решает проблему обезбоживания полностью, а учитывая возникновение слабости четырехглавой мышцы, затрудняющей раннюю реабилитацию, этот блок в настоящее время не рекомендован в стандартных схемах обезбоживания [3]. Возможно, относительно простую и безопасную альтернативу блокаде бедренного нерва в клинической практике обеспечивает именно FICB. Одним из преимуществ этой методики является отсутствие необходимости позиционирования иглы в непосредственной близости к бедренному нерву, что минимизирует риск развития нейропаксии. Также снижается риск падения, обусловленный дисфункцией квадрицепса, которая является потенциальным осложнением блокады бедренного нерва [40].

На данный момент в рекомендациях группы PROSPECT по послеоперационному обезболиванию при ЭПТБС применение местной инфильтрационной анестезии не рекомендуется для рутинного применения [3]. Научные данные об эффективности применения LIA в литературе демонстрируют отсутствие единого мнения. Некоторые авторы указывают на клиническую обоснованность данной методики [31], тогда как в других исследованиях не было выявлено достоверных преимуществ ее использования при ЭПТБС [12, 41]. В настоящее

время эта методика более широко используется при эндопротезировании коленного сустава [3]. Сравнительных исследований эффективности FICB и LIA для обезболивания после ЭПТБС не так много. Например, при сравнении LIA и FICB у 60 пациентов, которым выполняли ЭПТБС задним доступом, не было выявлено различий между группами в потребности в опиоидах в течение 48 часов после операции [16]. Показатели боли в покое и при движении также были одинаковыми во все периоды времени. В группе S-FICB значительно чаще диагностировали мышечную слабость через 6 часов после операции. Следует отметить, что в обеих группах использовали 60 мл 0,5% раствора ропивакаина с добавлением адреналина (150 мкг), т.е. объем и дозу, которые превышают обычно используемые при выполнении FICB.

Продленная ЭА долгое время считалась оптимальным методом контроля боли после ЭПТБС. Ключевым достоинством ЭА является возможность обеспечения продолжительного обезболивания в послеоперационном периоде. При применении FICB также возможно проведение продолжительного обезболивания, для этой цели также устанавливается катетер. В своем исследовании D. Rashwan et al. (2013) сравнили эффективность продленной блокады подвздошной фасции (I-FICB) и ЭА у пациентов с переломом шейки бедра. В послеоперационном периоде применяли пациент-контролируемую анальгезию, для продленного введения в обеих группах использовали левобупивакаин 0,125% 4 мл/ч, болюс по требованию до 2 мл с интервалом между введениями 15 мин. В результате у пациентов, которым проводили ЭА, болевые ощущения были менее выраженными, а потребность в трамадоле оказалась ниже по сравнению с пациентами, которым проводили продленную I-FICB [36]. На основании результатов другого исследования с похожим дизайном авторы пришли к выводу, что непрерывная I-FICB обеспечивала не менее эффективное обезболивание у пациентов, перенесших ЭПТБС и эндопротезирование коленного сустава, чем ЭА. При этом было зафиксировано меньшее количество осложнений, таких как артериальная гипотензия, послеоперационная рвота и задержка мочи, а также выявлен более высокий уровень удовлетворенности пациентов [33]. В этом исследовании приняли участие 60 пациентов. В группе А ($n = 30$) проводили ЭА, сначала вводили 15 мл 0,25% раствора бупивакаина болюсно, затем 6–8 мл в час 0,125% раствора бупивакаина в виде непрерывной эпидуральной инфузии в течение 12 часов после операции. В группе В ($n = 30$) была выполнена I-FICB с помощью иглы Tuohy 18G. Сначала вводили 20 мл 0,25% раствора бупивакаина, затем проводили эпидуральный катетер и добавляли еще 20 мл МА, после чего непрерывно вводили раствор бупивакаина 0,125% 8–10 мл в час в течение 12 часов после операции. Авторы также отметили, что время, затрачиваемое на выполнения FICB, было существенно меньше,

чем для катетеризации эпидурального пространства. Следует отметить, что в обоих исследованиях I-FICB выполняли без ультразвуковой навигации.

Сравнение однократной S-FICB и продленной ЭА также не выявило существенной разницы в качестве послеоперационного обезболивания у пациентов после ЭПТБС. В ретроспективном исследовании приняли участие 150 пациентов, перенесших ЭПТБС, у которых применяли продленную ЭА (72 пациента) и S-FICB (78 пациентов) [4]. Статистически значимой разницы по потреблению опиоидов между группами в течение первых 48 часов выявлено не было. Уровень боли в течение первых 18 часов также не различался, но после 18-го часа в группе ЭА был ниже, чем в группе S-FICB. Артериальная гипотензия чаще возникала у пациентов в группе ЭА (9 против 21; $p = 0,04$). Авторы сделали вывод, что S-FICB может обеспечить сопоставимое с ЭА обезболивание в раннем послеоперационном периоде после ЭПТБС. У 6 пациентов, получавших антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, S-FICB была проведена без осложнений [4]. В отличие от ЭА, для выполнения этой блокады прием антикоагулянтной терапии и наличие коагулопатии у пациента является относительным противопоказанием [24].

На данный момент накоплено недостаточно данных о частоте осложнений, связанных с выполнением S-FICB, что требует дальнейших исследований. Но учитывая имеющиеся данные в литературе, можно предположить, что S-FICB под контролем ультразвука достаточно эффективна как в экстренной хирургии, так и у пациентов при плановых вмешательствах.

Блокада перикапсулярной группы нервов

В 2018 г. было опубликовано анатомическое исследование группы A. Short et al., которое выполняли с целью уточнения особенностей иннервации передней капсулы бедра и определения костных ориентиров для радиочастотной денервации [38]. Результаты исследования показали, что иннервация передней капсулы тазобедренного сустава в основном обеспечивается суставными ветвями бедренного и запирательного нервов, а также во многих случаях суставными ветвями добавочного запирательного нерва. При этом расположение суставных ветвей этих трех нервов по отношению к нижнемедиальной части вертлужной впадины в пространстве между передней нижней подвздошной остью и подвздошно-лобковым возвышением может указывать на потенциальную возможность для проведения радиочастотной абляции [38].

Вскоре после публикации этого анатомического исследования L. Girón-Arango et al. одни из первых в 2018 г. описали блокаду PENG, выполняемую с помощью ультразвукового исследования, которую использовали у пациентов с переломом бедра [17]. В исследовании приняли участие 5 пациентов,

у которых отмечали выраженный болевой синдром, в связи с чем они получали наркотические анальгетики. С целью обезболивания им было предложено выполнить блокаду. Через 30 мин после выполнения блокады пациенты сообщили о снижении интенсивности болевых ощущений по сравнению с исходным уровнем боли, а также они смогли согнуть и выпрямить ногу в тазобедренном суставе. Ни у одного из пациентов не наблюдали клинически выраженной слабости четырехглавой мышцы, что является существенным преимуществом по сравнению с традиционными методами блокад нервов.

Изначально блокада PENG была предложена как альтернативный метод регионарной анестезии для купирования острой боли у пациентов с переломом бедра, но впоследствии показания были существенно расширены. В настоящее время блокада PENG широко используется для контроля и уменьшения боли при различных вмешательствах, связанных с тазобедренным суставом, наиболее часто при ЭПТБС, выполненным передним и переднелатеральным доступом. В большинстве публикаций описываются однократные периоперационные блокады, имеется лишь несколько сообщений о длительных блокадах PENG [10].

Для блокады PENG характерно распространение МА в плоскости между подвздошно-поясничной мышцей и передней капсулой бедра в краниальном направлении до края вертлужной впадины. При выполнении блокады PENG блокируются только суставные ветви, обеспечивающие перикапсулярную анальгезию, поэтому для обеспечения анальгезии в области хирургического доступа этим пациентам необходимо дополнительно выполнять блокаду кожного латерального нерва бедра или инфильтрацию раны МА.

Несмотря на то, что блокада PENG становится все более популярной для лечения боли после ЭПТБС, ее эффективность остается спорной. В одноцентровом рандомизированном исследовании 60 пациентов, перенесших ЭПТБС, были разделены на две группы: группа пациентов, у которых выполняли блокаду PENG перед проведением операции, и контрольную группу, у пациентов которой не выполняли никакой блокады. Максимальная оценка боли по ВАШ у пациентов, которым выполняли блокаду PENG, во все фиксируемые моменты времени была значительно ниже, чем в контрольной группе при медиане 2,5 (2,0–3,7 [0–7]) против 5,5 (5,0–7,0 [2–8]) через 12 часов; 3 (2,0–4,0 [0–7]) против 6 (5,0–6,0 [2–8]) через 24 часа; и 2,0 (2,0–4,0 [0–5]) против 3,0 (2,0–4,7 [0–6]) через 48 часов (все значения $p < 0,001$). Кроме того, в группе PENG отмечено значительное снижение потребления опиоидов и увеличение амплитуды движений тазобедренном суставе в раннем послеоперационном периоде [34].

Результаты проведенного метаанализа шести исследований с участием 416 пациентов, которым проводили предоперационную блокаду PENG, и 415 пациентов, которым проводили фиктивную бло-

каду, оказались не столь однозначными. Возможные преимущества блокады PENG в основном проявлялись в раннем послеоперационном периоде, в течение 24 часов после операции на ТБС блок PENG значительно снижал потребление опиоидов. Отдельные исследования показали, что блокада PENG может продлить время до начала приема опиоидов и улучшить функциональное восстановление. Однако, по мнению авторов, ограниченное количество включенных исследований и размер выборки не позволяют сформулировать однозначные выводы [19].

J. Zheng et al. (2022) определили, что добавление предоперационной блокады PENG к внутрисуставной инъекции МА не улучшило обезболивание после тотального ЭПТБС. В этом двойном слепом исследовании пациенты ($n = 71$) были рандомизированы для проведения предоперационной блокады PENG с 20 мл 0,5% раствора ропивакаина (группа PENG) или 20 мл физиологического раствора (группа плацебо). После завершения операции всем пациентам выполняли внутрисуставную инъекцию 20 мл 0,5% раствора ропивакаина. Самая высокая оценка по ВАШ в послеоперационной палате (палата пробуждения) статистически значимо отличалась между группами (плацебо: $5,2 \pm 3,1$ против PENG: $3,3 \pm 2,7$, $p < 0,01$), но эта разница не сохранялась после перевода из послеоперационной палаты. Показатели послеоперационной боли в покое в обеих группах были одинаковыми. В группе PENG была выявлена меньшая интраоперационная эквивалентная доза морфина и меньшая частота послеоперационной рвоты. В других результатах различий не было. Таким образом, по мнению авторов, добавление предоперационного блока PENG к внутрисуставным инъекциям МА дает ограниченные преимущества в плане послеоперационного обезболивания в течение нескольких часов после операции без каких-либо заметных преимуществ в последующем [50].

Результаты исследований, в которых проводили сравнение блокады PENG с другими методами местной анестезии, также во многом противоречивы. Так, например, в рандомизированном исследовании сравнивали блокаду PENG и периартикулярную инфильтрацию МА у 60 пациентов (LIA), перенесших ЭПТБС. Для блокады PENG ($n = 30$) использовали 20 мл 0,5% раствора бупивакаина с адреналином, для LIA ($n = 30$) использовали 60 мл 0,25% раствора бупивакаина с адреналином и 30 мг кетопрофена. В группе PENG пациенты получали 30 мг кетопрофена внутривенно, в обеих группах также использовали 4 мг дексаметазона внутривенно. Не было выявлено различий в показателях слабости четырехглавой мышцы через 3 часа после операции между группой с блокадой PENG и группой с LIA (20% против 33%; $p = 0,469$). Кроме того, не было обнаружено межгрупповых различий степени моторной блокады и в другие промежутки времени (3, 6 и 24 часа), времени до первого приема опиоидов; суммарного потребления морфина,

частоты побочных эффектов, связанных с опиоидами и продолжительности пребывания в стационаре. Более того, в группе с LIA зафиксированы более низкие показатели статической боли (через 24 часа) и динамической боли (через 6 часов) [6].

В ретроспективном наблюдательном исследовании, в которое были включены пациенты, перенесшие первичное ЭПТБС, и у которых для послеоперационного обезболивания использовали ЭА или однократную блокаду PENG, не было обнаружено существенной разницы в показателях уровня боли, потреблении опиоидов и среднем времени до выписки из стационара. В раннем послеоперационном периоде показатели боли в покое (по ВАШ) составили 1,20 при ЭА против 1,67 при блокаде PENG, при движении – 3,95 при ЭА против 3,72 при блокаде PENG. Общее количество осложнений было выше в группе ЭА (50% при ЭА против 5% при блокаде PENG). Авторы сделали вывод, что блокада PENG, по-видимому, эквивалентна ЭА в отношении качества послеоперационного обезболивания у пациентов, которым проводили ЭПТБС [35].

В 2023 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, которое было направлено на сравнение анальгетической эффективности, сохранности силы четырехглавой мышцы и качества функционального восстановления у пациентов с блокадой PENG ($n = 30$), с блокадой квадратной мышцы поясницы (QLB) ($n = 30$) и внутрисуставной инъекции МА ($n = 29$) после ЭПТБС в условиях спинальной анестезии. Группы PENG и QLB продемонстрировали сходный анальгетический эффект, при этом показатели боли при движении через 3 и 6 часов после операции в этих группах были значительно ниже по сравнению с группой внутрисуставной инъекции МА. Время до момента первого обезболивания опиоидами после окончания операции также было больше в группах PENG и QLB, чем в группе с внутрисуставной инъекцией МА. В группе PENG через 3 часа после операции была обнаружена лучшая сохранность силы четырехглавой мышцы, по сравнению с пациентами в группе QLB, соответственно, отмечено меньшее время до начала мобилизации. Существенных различий в показателях качества восстановления (QoR-40) обнаружено не было. В целом, отмечают авторы, все группы продемонстрировали схожее качество послеоперационного восстановления [14].

В исследовании F. Mosaffa et al. (2022), в котором сравнивали эффективность FICB ($n = 20$) и блокады PENG ($n = 30$) у пациентов с переломами бедра, было продемонстрировано, что PENG-блокада обеспечивает более выраженный и продолжительный анальгетический эффект по сравнению с блокадой подвздошной фасции. Через 15 мин после выполнения блокады и через 12 часов после операции уровень боли оказался значительно ниже в группе, получавшей блокаду PENG. Важно отметить, что в группе PENG-блока наблюдалось статистически значимое снижение суммарного потребления мор-

фина в течение первых 24 часов послеоперационного периода [30].

В еще одном небольшом исследовании, в которое было включено 24 пациента с переломом бедра, уровень боли через 1 час после операции оказался выше в группе пациентов, которым выполняли блокаду подвздошной фасции, по сравнению с группой пациентов, у которых использовали блокаду PENG. Блокады выполняли перед операцией, проводили спинальную анестезию. Более длительный период до первого требования обезболивания был выявлен в группе пациентов, которым выполняли блокаду PENG [32]. Этот период времени составлял $8,17 \pm 3,129$ часов, при выполнении FICB – $4,0 \pm 1,477$ часов.

В другом исследовании, где также сравнивали блокаду PENG и S-FICB у пациентов ($n = 40$), перенесших ЭПТБС, применение блокады PENG привело к снижению частоты моторной блокады четырехглавой мышцы через 3 часа (45% против 90%; $p < 0,001$) и через 6 часов (25% против 85%; $p < 0,001$). Кроме того, в этой группе было отмечено лучшее сохранение отведения бедра через 3 часа, а также уменьшение сенсорной блокады передней, боковой и медиальной частей бедра на всех интервалах измерения. При этом не было обнаружено клинически значимых межгрупповых различий в показателях послеоперационной боли, совокупном потреблении опиоидов через 24 и 48 часов, способности проводить физиотерапевтические процедуры, побочных эффектах, связанных с опиоидами, и продолжительности пребывания в стационаре [2].

Использование PENG-блока по сравнению с блокадой бедренного нерва при первичном ЭПТБС также приводит к лучшему сохранению двигательной активности нижней конечности, что позволяет приступить к ранней активизации пациентов и сокращению сроков госпитализации [27, 28]. Авторы этих публикаций также отметили более высокую анальгетическую эффективность в ранний послеоперационный период и более длительный период действия блокады PENG.

В 2024 г. был опубликован результат сетевого метаанализа, проведенного с целью сравнения безопасности и эффективности блокады PENG с другими методами регионарной анальгезии (FICB, QLB, LIA, PENG + LIA) у пациентов, перенесших ЭПТБС. В общей сложности было включено 11 исследований, в которых приняли участие 766 пациентов. Результаты работы показали, что комбинация блокады PENG + LIA имела преимущества в снижении потребления опиоидов в течение 24 часов и продолжительности пребывания в стационаре. Также было установлено, что при использовании блокады PENG значительно реже наблюдались блокада четырехглавой мышцы и послеоперационная тошнота и рвота [46].

Следует отметить, что несмотря на преимущества PENG-блока в сохранении двигательной функции, иногда его применение может сопровождаться проходящей слабостью четырехглавой мышцы и затруднением при приведении бедра, что может быть

обусловлено распространением МА к бедренному или запирательному нервам. Как правило, это связано с нарушением техники проведения блокады [2].

Таким образом, современные данные в целом подтверждают эффективность использования в рамках мультимодальной аналгезии у пациентов после первичного ЭТБС таких методов регионарной анестезии, как FICB и блокада PENG. Такой подход, по данным многих авторов, обеспечивает опиоидсберегающий эффект, снижая риск различ-

ных осложнений, и способствует ранней мобилизации. Важным преимуществом периферических блокад является их относительная безопасность у пациентов с антикоагулянтной терапией, что делает их альтернативой ЭА. Однако результаты многих сравнительных исследований часто носят противоречивый характер, особенно в части выраженности и длительности аналгетического эффекта, а также, в меньшей степени, в отношении сохранности моторной функции и риска осложнений.

Конфликт интересов. Храпов К. Н. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2016 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Khrapov K. N. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2016, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albrecht E., Chin K. J. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review // *Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 75, Suppl 1. – e101–e110. <http://doi.org/10.1111/anae.14868>.
2. Aliste J., Layera S., Bravo D. et al. Randomized comparison between pericapsular nerve group (PENG) block and suprainguinal fascia iliaca block for total hip arthroplasty // *Reg Anesth Pain Med*. – 2021. – Vol. 46, № 10. – P. 874–878. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-102997>.
3. Anger M., Valovska T., Beloeil H. et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76, № 8. – P. 1082–1097. <http://doi.org/10.1111/anae.15498>.
4. Azizoglu M., Rumeli S. Comparison of the suprainguinal fascia iliaca compartment block with continuous epidural analgesia in patients undergoing hip surgeries: a retrospective study // *Braz J Anesthesiol Elsevier*. – 2022. – Vol. 72, № 3. – P. 342–349. <http://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.006>.
5. Bendtsen T. F., Pedersen E. M., Moriggl B. et al. Anatomical considerations for obturator nerve block with fascia iliaca compartment block // *Reg Anesth Pain Med*. – 2021. – Vol. 46, № 9. – P. 806–812. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-102553>.
6. Bravo D., Aliste J., Layera S. et al. Randomized clinical trial comparing pericapsular nerve group (PENG) block and periarticular local anesthetic infiltration for total hip arthroplasty // *Reg Anesth Pain Med*. – 2023. – Vol. 48, № 10. – P. 489–494. <http://doi.org/10.1136/rapm-2023-104332>.
7. Bravo D., Layera S., Aliste J. et al. Lumbar plexus block versus suprainguinal fascia iliaca block for total hip arthroplasty: A single-blinded, randomized trial // *J Clin Anesth*. – 2020. – Vol. 66. – 109907. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109907>.
8. Capdevila X., Biboulet P., Bouregba M. et al. Comparison of the three-in-one and fascia iliaca compartment blocks in adults: clinical and radiographic analysis // *Anesth Analg*. – 1998. – Vol. 86, № 5. – P. 1039–1044. <http://doi.org/10.1097/0000539-199805000-00025>.
9. Dalens B., Vanneuville G., Tanguy A. Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children // *Anesth Analg*. – 1989. – Vol. 69, № 6. – P. 705–713.
10. Del Buono R., Padua E., Pascarella G. et al. Pericapsular nerve group block: an overview // *Minerva Anesthesiol*. – 2021. – Vol. 87, № 4. – P. 458–466. <http://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14798-9>.

REFERENCES

1. Albrecht E., Chin K. J. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review. *Anaesthesia*, 2020, vol. 75, Suppl 1, e101–e110. <http://doi.org/10.1111/anae.14868>.
2. Aliste J., Layera S., Bravo D. et al. Randomized comparison between pericapsular nerve group (PENG) block and suprainguinal fascia iliaca block for total hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, vol. 46, no. 10, pp. 874–878. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-102997>.
3. Anger M., Valovska T., Beloeil H. et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 8, pp. 1082–1097. <http://doi.org/10.1111/anae.15498>.
4. Azizoglu M., Rumeli S. Comparison of the suprainguinal fascia iliaca compartment block with continuous epidural analgesia in patients undergoing hip surgeries: a retrospective study. *Braz J Anesthesiol Elsevier*, 2022, vol. 72, no. 3, pp. 342–349. <http://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.006>.
5. Bendtsen T. F., Pedersen E. M., Moriggl B. et al. Anatomical considerations for obturator nerve block with fascia iliaca compartment block. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, vol. 46, no. 9, pp. 806–812. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-102553>.
6. Bravo D., Aliste J., Layera S. et al. Randomized clinical trial comparing pericapsular nerve group (PENG) block and periarticular local anesthetic infiltration for total hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, vol. 48, no. 10, pp. 489–494. <http://doi.org/10.1136/rapm-2023-104332>.
7. Bravo D., Layera S., Aliste J. et al. Lumbar plexus block versus suprainguinal fascia iliaca block for total hip arthroplasty: A single-blinded, randomized trial. *J Clin Anesth*, 2020, vol. 66, 109907. <http://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109907>.
8. Capdevila X., Biboulet P., Bouregba M. et al. Comparison of the three-in-one and fascia iliaca compartment blocks in adults: clinical and radiographic analysis. *Anesth Analg*, 1998, vol. 86, no. 5, pp. 1039–1044. <http://doi.org/10.1097/0000539-199805000-00025>.
9. Dalens B., Vanneuville G., Tanguy A. Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children. *Anesth Analg*, 1989, vol. 69, no. 6, pp. 705–713.
10. Del Buono R., Padua E., Pascarella G. et al. Pericapsular nerve group block: an overview. *Minerva Anesthesiol*, 2021, vol. 87, no. 4, pp. 458–466. <http://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14798-9>.

11. Desmet M., Vermeylen K., Van Herreweghe I. et al. Longitudinal supra-inguinal fascia iliaca compartment block reduces morphine consumption after total hip arthroplasty // *Reg Anesth Pain Med.* – 2017. – Vol. 42, № 3. – P. 327–333. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000543>.
12. Dobie I., Bennett D., Spence D. J. et al. Periarticular local anesthesia does not improve pain or mobility after THA // *Clin Orthop.* – 2012. – Vol. 470, № 7. – P. 1958–1965. <http://doi.org/10.1007/s11999-012-2241-7>.
13. Dolan J., Williams A., Murney E. et al. Ultrasound guided fascia iliaca block: a comparison with the loss of resistance technique // *Reg Anesth Pain Med.* – 2008. – Vol. 33, № 6. – P. 526–531. <http://doi.org/10.1016/j.rapm.2008.03.008>.
14. Et T., Korkusuz M. Comparison of the pericapsular nerve group block with the intra-articular and quadratus lumborum blocks in primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial // *Korean J Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 76, № 6. – P. 575–585. <http://doi.org/10.4097/kja.23064>.
15. Flaviano E., Bettinelli S., Assandri M. et al. Erector spinae plane versus fascia iliaca block after total hip arthroplasty: a randomized clinical trial comparing analgesic effectiveness and motor block // *Korean J Anesthesiol.* – 2023. – Vol. 76, № 4. – P. 326–335. <http://doi.org/10.4097/kja.22669>.
16. Gasanova I., Alexander J. C., Estrera K. et al. Ultrasound-guided suprainguinal fascia iliaca compartment block versus periarticular infiltration for pain management after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. – Vol. 44, № 2. – P. 206–211. <http://doi.org/10.1136/rapm-2018-000016>.
17. Girón-Arango L., Peng P. W. H., Chin K. J. et al. Pericapsular Nerve Group (PENG) block for hip fracture // *Reg Anesth Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, № 8. – P. 859–863. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000847>.
18. Hebbard P., Ivanusic J., Sha S. Ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca block: a ca-daveric evaluation of a novel approach // *Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 300–305. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06628.x>.
19. Hu X., Chenyang D., Xu B. et al. Pericapsular nerve group block reduces opioid use and pain after hip surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19, № 1. – e0310008. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0310008>.
20. Jain N., Kotulski C., Al-Hilli A. et al. Fascia iliaca block in hip and femur fractures to reduce opioid use // *J Emerg Med.* – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.04.018>.
21. Joshi G. P., Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 259–267. <http://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.016>.
22. Kacıroglu A., Ekinici M., Dikici M. et al. Lumbar erector spinae plane block versus infrainguinal fascia iliaca compartment block for pain management after total hip arthroplasty: a randomized clinical trial // *Pain Med.* – 2024. – Vol. 25, № 4. – P. 257–262. <http://doi.org/10.1093/pm/pnad166>.
23. Kamel I., Ahmed M. F., Sethi A. Regional anesthesia for orthopedic procedures: What ortho-pedic surgeons need to know // *World J Orthop.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 11–35. <http://doi.org/10.5312/wjo.v13.i1.11>.
24. Kopp S. L., Vandermeulen E., McBane R. D. et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition) // *Reg Anesth Pain Med.* Published online January 21, 2025. <http://doi.org/10.1136/rapm-2024-105766>.
25. Kumar K., Pandey R. K., Bhalla A. P. et al. Comparison of conventional infrainguinal versus modified proximal suprainguinal approach of Fascia Iliaca Compartment Block for postoperative analgesia in Total Hip Arthroplasty. A prospective randomized study // *Acta Anaesthesiol Belg.* – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 95–100. PMID: 26767235.
26. Laumonerie P., Dalmas Y., Tibbo M. E. et al. Sensory innervation of the hip joint and referred pain: a systematic review of the literature // *Pain Med Malden Mass.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 1149–1157. <http://doi.org/10.1093/pm/pnab061>.
27. Lin D. Y., Brown B., Morrison C. et al. Pericapsular nerve group block results in a longer an-algesic effect and shorter time to discharge than femoral nerve block in patients after hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized trial // *J Int Med Res.* – 2022. – Vol. 50, № 3. – 3000605221085073. <http://doi.org/10.1177/03000605221085073>.
28. Lin D. Y., Morrison C., Brown B. et al. Pericapsular nerve group (PENG) block provides improved short-term analgesia compared with the femoral nerve block in hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized comparative trial // *Reg Anesth Pain Med.* – 2021. – Vol. 46, № 5. – P. 398–403. <http://doi.org/10.1136/rapm-2020-102315>.
29. Marino J., Russo J., Kenny M. et al. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. A randomized controlled trial // *J Bone Joint Surg Am.* – 2009. – Vol. 91, № 1. – P. 29–37. <http://doi.org/10.2106/JBJS.H.00079>.
11. Desmet M., Vermeylen K., Van Herreweghe I. et al. Longitudinal supra-inguinal fascia iliaca compartment block reduces morphine consumption after total hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2017, vol. 42, no. 3, pp. 327–333. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000543>.
12. Dobie I., Bennett D., Spence D. J. et al. Periarticular local anesthesia does not improve pain or mobility after THA. *Clin Orthop.* 2012, vol. 470, no. 7, pp. 1958–1965. <http://doi.org/10.1007/s11999-012-2241-7>.
13. Dolan J., Williams A., Murney E. et al. Ultrasound guided fascia iliaca block: a comparison with the loss of resistance technique. *Reg Anesth Pain Med.* 2008, vol. 33, no. 6, pp. 526–531. <http://doi.org/10.1016/j.rapm.2008.03.008>.
14. Et T., Korkusuz M. Comparison of the pericapsular nerve group block with the intra-articular and quadratus lumborum blocks in primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2023, vol. 76, no. 6, pp. 575–585. <http://doi.org/10.4097/kja.23064>.
15. Flaviano E., Bettinelli S., Assandri M. et al. Erector spinae plane versus fascia iliaca block after total hip arthroplasty: a randomized clinical trial comparing analgesic effectiveness and motor block. *Korean J Anesthesiol.* 2023, vol. 76, no. 4, pp. 326–335. <http://doi.org/10.4097/kja.22669>.
16. Gasanova I., Alexander J. C., Estrera K. et al. Ultrasound-guided suprainguinal fascia iliaca compartment block versus periarticular infiltration for pain management after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2019, vol. 44, no. 2, pp. 206–211. <http://doi.org/10.1136/rapm-2018-000016>.
17. Girón-Arango L., Peng P. W. H., Chin K. J. et al. Pericapsular Nerve Group (PENG) block for hip fracture. *Reg Anesth Pain Med.* 2018, vol. 43, no. 8, pp. 859–863. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000847>.
18. Hebbard P., Ivanusic J., Sha S. Ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca block: a ca-daveric evaluation of a novel approach. *Anaesthesia.* 2011, vol. 66, no. 4, pp. 300–305. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06628.x>.
19. Hu X., Chenyang D., Xu B. et al. Pericapsular nerve group block reduces opioid use and pain after hip surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2024, vol. 19, no. 1, e0310008. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0310008>.
20. Jain N., Kotulski C., Al-Hilli A. et al. Fascia iliaca block in hip and femur fractures to reduce opioid use. *J Emerg Med.* 2022, vol. 63, no. 1, pp. 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.04.018>.
21. Joshi G. P., Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019, vol. 33, no. 3, pp. 259–267. <http://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.016>.
22. Kacıroglu A., Ekinici M., Dikici M. et al. Lumbar erector spinae plane block versus infrainguinal fascia iliaca compartment block for pain management after total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Pain Med.* 2024, vol. 25, no. 4, pp. 257–262. <http://doi.org/10.1093/pm/pnad166>.
23. Kamel I., Ahmed M. F., Sethi A. Regional anesthesia for orthopedic procedures: What ortho-pedic surgeons need to know. *World J Orthop.* 2022, vol. 13, no. 1, pp. 11–35. <http://doi.org/10.5312/wjo.v13.i1.11>.
24. Kopp S. L., Vandermeulen E., McBane R. D. et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition). *Reg Anesth Pain Med.* Published online January 21, 2025. <http://doi.org/10.1136/rapm-2024-105766>.
25. Kumar K., Pandey R. K., Bhalla A. P. et al. Comparison of conventional infrainguinal versus modified proximal suprainguinal approach of Fascia Iliaca Compartment Block for postoperative analgesia in Total Hip Arthroplasty. A prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2015, vol. 66, no. 3, pp. 95–100. PMID: 26767235.
26. Laumonerie P., Dalmas Y., Tibbo M. E. et al. Sensory innervation of the hip joint and referred pain: a systematic review of the literature. *Pain Med Malden Mass.* 2021, vol. 22, no. 5, pp. 1149–1157. <http://doi.org/10.1093/pm/pnab061>.
27. Lin D. Y., Brown B., Morrison C. et al. Pericapsular nerve group block results in a longer an-algesic effect and shorter time to discharge than femoral nerve block in patients after hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized trial. *J Int Med Res.* 2022, vol. 50, no. 3, 3000605221085073. <http://doi.org/10.1177/03000605221085073>.
28. Lin D. Y., Morrison C., Brown B. et al. Pericapsular nerve group (PENG) block provides improved short-term analgesia compared with the femoral nerve block in hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized comparative trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2021, vol. 46, no. 5, pp. 398–403. <http://doi.org/10.1136/rapm-2020-102315>.
29. Marino J., Russo J., Kenny M. et al. Continuous lumbar plexus block for postoperative pain control after total hip arthroplasty. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2009, vol. 91, no. 1, pp. 29–37. <http://doi.org/10.2106/JBJS.H.00079>.

30. Mosaffa F., Taheri M., Manafi Rasi A. et al. Comparison of pericapsular nerve group (PENG) block with fascia iliaca compartment block (FICB) for pain control in hip fractures: A double-blind prospective randomized controlled clinical trial // *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. – 2022. – Vol. 108, № 1. – P. 103135. <http://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.103135>.
31. Murphy T. P., Byrne D. P., Curtin P. et al. Can a periarticular levobupivacaine injection reduce postoperative opiate consumption during primary hip arthroplasty? // *Clin Orthop*. – 2012. – Vol. 470, № 4. – P. 1151–1157. <http://doi.org/10.1007/s11999-011-2108-3>.
32. Natrajan P., Bhat R. R., Remadevi R. et al. Comparative study to evaluate the effect of ultra-sound-guided pericapsular nerve group block versus fascia iliaca compartment block on the postoperative analgesic effect in patients undergoing surgeries for hip fracture under spinal anesthesia // *Anesth Essays Res*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 285–289. http://doi.org/10.4103/aer.aer_122_21.
33. Nooh N. G. E., Hamed A. M. S., Moharam A. A. et al. A comparative study on combined general anesthesia with either continuous fascia iliaca block or epidural anesthesia in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries // *Ain-Shams J Anaesthesiol*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 76. <http://doi.org/10.4103/1687-7934.178884>.
34. Pascarella G., Costa F., Del Buono R. et al. Impact of the pericapsular nerve group (PENG) block on postoperative analgesia and functional recovery following total hip arthroplasty: a randomised, observer-masked, controlled trial // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76, № 11. – P. 1492–1498. <http://doi.org/10.1111/anae.15536>.
35. Pires Sousa I., Leite da Silva Peixoto C. I., Fernandes Coimbra L. A. et al. Comparison of pericapsular nerve group (PENG) block and epidural analgesia following total hip arthroplasty: A retrospective analysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. – 2022. – Vol. 69, № 10. – P. 632–639. <http://doi.org/10.1016/j.redare.2022.10.002>.
36. Rashwan D. Levobupivacaine patient controlled analgesia: Epidural versus blind fascia iliaca compartment analgesia – A comparative study // *Egyptian Journal of Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2012.10.002>.
37. Ridderikhof M. L., De Kruif E., Stevens M. F. et al. Ultrasound guided supra-inguinal Fascia Iliaca Compartment Blocks in hip fracture patients: An alternative technique // *Am J Emerg Med*. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 231–236. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.011>.
38. Short A. J., Barnett J. J. G., Gofeld M. et al. Anatomic study of innervation of the anterior hip capsule: implication for image-guided intervention // *Reg Anesth Pain Med*. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P. 186–192. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000701>.
39. Siddiqui Z. I., Cepeda M. S., Denman W. et al. Continuous lumbar plexus block provides improved analgesia with fewer side effects compared with systemic opioids after hip arthroplasty: a randomized controlled trial // *Reg Anesth Pain Med*. – 2007. – Vol. 32, № 5. – P. 393–398. <http://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.04.008>.
40. Slover J., Riesgo A., Payne A. et al. Modern anesthesia for total joint arthroplasty // *Ann. Orthop. Rheumatol*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1026.
41. Specht K., Leonhardt J. S., Revald P. et al. No evidence of a clinically important effect of adding local infusion analgesia administered through a catheter in pain treatment after total hip arthroplasty // *Acta Orthop*. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 315–320. <http://doi.org/10.3109/17453674.2011.570671>.
42. Tomlinson J., Zwirner J., Ondruschka B. et al. Innervation of the hip joint capsular complex: A systematic review of histological and immunohistochemical studies and their clinical implications for contemporary treatment strategies in total hip arthroplasty // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 26. – e0229128. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0229128>.
43. Vermeylen K., Desmet M., Leunen I. et al. Supra-inguinal injection for fascia iliaca compartment block results in more consistent spread towards the lumbar plexus than an infra-inguinal injection: a volunteer study // *Reg Anesth Pain Med*. Published online February 22, 2019:rapm-2018-100092. <http://doi.org/10.1136/rapm-2018-100092>.
44. Vermeylen K., Soetens F., Leunen I. et al. The effect of the volume of supra-inguinal injected solution on the spread of the injectate under the fascia iliaca: a preliminary study // *J Anesth*. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 908–913. <http://doi.org/10.1007/s00540-018-2558-9>.
45. Wan L., Huang H., Zhang F. et al. Is pericapsular nerve group block superior to other regional analgesia techniques following total hip arthroplasty? A systematic review and network meta-analysis // *Perioper Med (Lond)*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 96. <http://doi.org/10.1186/s13741-024-00455-y>.
46. Wang X., Sun Y., Wang L. et al. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis from randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 27. – e7382. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000007382>.
30. Mosaffa F., Taheri M., Manafi Rasi A. et al. Comparison of pericapsular nerve group (PENG) block with fascia iliaca compartment block (FICB) for pain control in hip fractures: A double-blind prospective randomized controlled clinical trial. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*, 2022, vol. 108, no. 1, pp. 103135. <http://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.103135>.
31. Murphy T. P., Byrne D. P., Curtin P. et al. Can a periarticular levobupivacaine injection reduce postoperative opiate consumption during primary hip arthroplasty? *Clin Orthop*, 2012, vol. 470, no. 4, pp. 1151–1157. <http://doi.org/10.1007/s11999-011-2108-3>.
32. Natrajan P., Bhat R. R., Remadevi R. et al. Comparative study to evaluate the effect of ultra-sound-guided pericapsular nerve group block versus fascia iliaca compartment block on the postoperative analgesic effect in patients undergoing surgeries for hip fracture under spinal anesthesia. *Anesth Essays Res*, 2021, vol. 15, no. 3, pp. 285–289. http://doi.org/10.4103/aer.aer_122_21.
33. Nooh N. G. E., Hamed A. M. S., Moharam A. A. et al. A comparative study on combined general anesthesia with either continuous fascia iliaca block or epidural anesthesia in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Ain-Shams J Anaesthesiol*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 76. <http://doi.org/10.4103/1687-7934.178884>.
34. Pascarella G., Costa F., Del Buono R. et al. Impact of the pericapsular nerve group (PENG) block on postoperative analgesia and functional recovery following total hip arthroplasty: a randomised, observer-masked, controlled trial. *Anaesthesia*, 2021, vol. 76, no. 11, pp. 1492–1498. <http://doi.org/10.1111/anae.15536>.
35. Pires Sousa I., Leite da Silva Peixoto C. I., Fernandes Coimbra L. A. et al. Comparison of pericapsular nerve group (PENG) block and epidural analgesia following total hip arthroplasty: A retrospective analysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*, 2022, vol. 69, no. 10, pp. 632–639. <http://doi.org/10.1016/j.redare.2022.10.002>.
36. Rashwan D. Levobupivacaine patient controlled analgesia: Epidural versus blind fascia iliaca compartment analgesia – A comparative study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 2013, vol. 29, no. 2, pp. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2012.10.002>.
37. Ridderikhof M. L., De Kruif E., Stevens M. F. et al. Ultrasound guided supra-inguinal Fascia Iliaca Compartment Blocks in hip fracture patients: An alternative technique. *Am J Emerg Med*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 231–236. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.011>.
38. Short A. J., Barnett J. J. G., Gofeld M. et al. Anatomic study of innervation of the anterior hip capsule: implication for image-guided intervention. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, vol. 43, no. 2, pp. 186–192. <http://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000701>.
39. Siddiqui Z. I., Cepeda M. S., Denman W. et al. Continuous lumbar plexus block provides improved analgesia with fewer side effects compared with systemic opioids after hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2007, vol. 32, no. 5, pp. 393–398. <http://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.04.008>.
40. Slover J., Riesgo A., Payne A. et al. Modern anesthesia for total joint arthroplasty. *Ann. Orthop. Rheumatol*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 1026.
41. Specht K., Leonhardt J. S., Revald P. et al. No evidence of a clinically important effect of adding local infusion analgesia administered through a catheter in pain treatment after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*, 2011, vol. 82, no. 3, pp. 315–320. <http://doi.org/10.3109/17453674.2011.570671>.
42. Tomlinson J., Zwirner J., Ondruschka B. et al. Innervation of the hip joint capsular complex: A systematic review of histological and immunohistochemical studies and their clinical implications for contemporary treatment strategies in total hip arthroplasty. *PLoS One*, 2020, vol. 26, e0229128. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0229128>.
43. Vermeylen K., Desmet M., Leunen I. et al. Supra-inguinal injection for fascia iliaca compartment block results in more consistent spread towards the lumbar plexus than an infra-inguinal injection: a volunteer study. *Reg Anesth Pain Med*. Published online February 22, 2019:rapm-2018-100092. <http://doi.org/10.1136/rapm-2018-100092>.
44. Vermeylen K., Soetens F., Leunen I. et al. The effect of the volume of supra-inguinal injected solution on the spread of the injectate under the fascia iliaca: a preliminary study. *J Anesth*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 908–913. <http://doi.org/10.1007/s00540-018-2558-9>.
45. Wan L., Huang H., Zhang F. et al. Is pericapsular nerve group block superior to other regional analgesia techniques following total hip arthroplasty? A systematic review and network meta-analysis. *Perioper Med (Lond)*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 96. <http://doi.org/10.1186/s13741-024-00455-y>.
46. Wang X., Sun Y., Wang L. et al. Femoral nerve block versus fascia iliaca block for pain control in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 27, e7382. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000007382>.

47. Winnie A. P., Ramamurthy S., Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block" // *Anesth Analg.* – 1973. – Vol. 52, № 6. – P. 989–996.
48. Wu C. L., Cohen S. R., Richman J. M. et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 5. – P. 1079–1088. <http://doi.org/10.1097/0000542-200511000-00023>.
49. Zhang X. Y., Ma J. B. The efficacy of fascia iliaca compartment block for pain control after total hip arthroplasty: a meta-analysis // *J Orthop Surg.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 33. <http://doi.org/10.1186/s13018-018-1053-1>.
50. Zheng J., Pan D., Zheng B., Ruan X. Preoperative pericapsular nerve group (PENG) block for total hip arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial // *Reg Anesth Pain Med.* – 2022. – Vol. 47, № 3. – P. 155–160. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-103228>.
47. Winnie A. P., Ramamurthy S., Durrani Z. The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block". *Anesth Analg*, 1973, vol. 52, no. 6, pp. 989–996.
48. Wu C. L., Cohen S. R., Richman J. M. et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 2005, vol. 103, no. 5, pp. 1079–1088. <http://doi.org/10.1097/0000542-200511000-00023>.
49. Zhang X. Y., Ma J. B. The efficacy of fascia iliaca compartment block for pain control after total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 33. <http://doi.org/10.1186/s13018-018-1053-1>.
50. Zheng J., Pan D., Zheng B., Ruan X. Preoperative pericapsular nerve group (PENG) block for total hip arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, vol. 47, no. 3, pp. 155–160. <http://doi.org/10.1136/rapm-2021-103228>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Кузьмина Мария Владимировна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: murmansk-manya@mail.ru,
ORCID: 0009-0002-5739-0962

Храпов Кирилл Николаевич

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135,
SPIN: 3852-7077

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

Kuzmina Maria V.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2 of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.
E-mail: murmansk-manya@mail.ru,
ORCID: 0009-0002-5739-0962

Khrapov Kirill N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chief Research Fellow of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9988-3135,
SPIN: 3852-7077



Применение гипоксии-гиперокситерапии в клинической практике: перспективы использования в нейрореабилитации (обзор литературы)

А. А. ИЛЬИНА^{1, 2*}, М. В. ПЕТРОВА^{1, 2}, Д. В. ИЛЬИН¹, А. В. ГРЕЧКО^{1, 2}, В. В. ГУДОЖНИКОВА¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 08.09.2025 г.; дата рецензирования 05.10.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Статья посвящена изучению возможностей интервальной гипоксии-гиперокситерапии (ИГГТ) в качестве эффективного и безопасного метода нейрореабилитации пациентов, перенесших тяжелые повреждения головного мозга и находящихся в хроническом критическом состоянии. Литературный обзор научных публикаций показывает, что ИГГТ способна активировать важные адаптивные механизмы, модуляцию антиоксидантных путей, улучшение митохондриальной функции и стимуляцию нейропластичности.

Цель – обзор современных данных о механизмах действия ИГГТ и оценка ее потенциала как компонента лечебного и реабилитационного подхода у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелых цереброваскулярных катастроф в условиях нейрореанимации.

Материалы и методы. Проведен анализ научной литературы с использованием баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, РИНЦ и eLibrary. В обзор включено 43 источника, отражающих современные клинические и фундаментальные подходы к применению ИГГТ, ее механизмам действия, а также методам оценки эффективности данного вмешательства. Кроме того, в работе отражен собственный опыт авторов по использованию ИГГТ в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у пациентов в хроническом критическом состоянии с последствиями тяжелых церебральных катастроф.

Результаты. Установлено, что ИГГТ активирует ряд ключевых адаптивных механизмов: экспрессию HIF-1α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) и HIF-2α (Hypoxia-inducible factor 2-alpha), модуляцию антиоксидантных путей с участием Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), улучшение митохондриальной функции, стимуляцию ангиогенеза и нейропластичности. Положительные клинические эффекты отмечаются при точном индивидуальном подборе параметров терапии и контроле за безопасностью процедуры. Метод демонстрирует потенциал к интеграции в персонализированные протоколы лечения и реабилитации в условиях ОРИТ.

Заключение. ИГГТ представляет собой перспективный элемент терапии пациентов реанимационного профиля с последствиями тяжелых церебральных катастроф, способный усиливать эндогенные механизмы восстановления. Однако необходимы дальнейшие многоцентровые клинические исследования, направленные на стандартизацию методики, уточнение показаний и противопоказаний, а также на разработку протоколов ее применения в условиях интенсивной терапии.

Ключевые слова: реабилитация в реанимации, нейрореанимация, интервальная гипоксия-гиперокситерапия, HIF-1

Для цитирования: Ильина А. А., Петрова М. В., Ильин Д. В., Гречко А. В., Гудожникова В. В. Применение гипоксии-гиперокситерапии в клинической практике: перспективы использования в нейрореабилитации (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 128–137. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-128-137>.

Application of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in clinical practice: perspectives for use in neurorehabilitation (literature review)

ANNA A. ILINA^{1, 2*}, MARINA V. PETROVA^{1, 2}, DMITRI V. ILIN¹, ANDREY V. GRECHKO^{1, 2}, VICTORIA V. GUDONIKOVA¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Received 08.09.2025; review date 05.10.2025

Introduction. The article focuses on exploring the possibilities of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy (IHHT) as an effective and safe method for neurorehabilitation of patients who have suffered severe brain injuries and remain in a state of chronic critical illness. Literature review of scientific publications indicates that IHHT can activate important adaptive mechanisms, modulate antioxidant pathways, improve mitochondrial function, and stimulate neuroplasticity.

The objective was to review current data on the mechanisms of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy and evaluate its potential as a treatment and rehabilitation strategy for patients with chronic critical illness following severe cerebrovascular events in neurological intensive care units.

Materials and Methods. We conducted a literature review using databases such as Web of Science, Scopus, PubMed, RSCI, and eLibrary. The analysis included 43 sources presenting up-to-date clinical and experimental approaches to the use of IHHT, its underlying mechanisms, and efficacy assessment. In addition, the article also includes the authors' ICU experience with IHHT in chronically critically ill patients following severe cerebral catastrophes.

Results. IHHT has been shown to activate several key adaptive mechanisms, including the expression of HIF-1α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) and HIF-2α (Hypoxia-inducible factor 2-alpha), modulation of antioxidant pathways involving Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), improvement of mitochondrial function, stimulation of angiogenesis and neuroplasticity. Positive clinical effects are observed when therapy parameters are carefully individualized and safety is closely monitored. The method shows promising potential for integration into personalized therapeutic and rehabilitation protocols in intensive care settings.

Conclusion. Intermittent hypoxia-hyperoxia therapy represents a promising adjunctive approach for ICU patients with sequelae of severe cerebral catastrophes, enhancing endogenous recovery mechanisms. In the future, multicenter clinical studies are required to standardize the method, refine indications and contraindications, and develop clinical protocols for its use in intensive care.

Keywords: rehabilitation in ICU, neurocritical care, intermittent hypoxia-hyperoxia therapy, HIF-1

ABSTRACT

For citation: Ilina A. A., Petrova M. V., Ilin D. V., Grechko A. V., Gudojnikova V. V. Application of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in clinical practice: perspectives for use in neurorehabilitation (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 128–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-128-137>.

* Для корреспонденции:
Анна Александровна Ильина
E-mail: shishova-1992@mail.ru

* Correspondence:
Anna A. Ilina
E-mail: shishova-1992@mail.ru

Введение

Изучение влияния гипоксии на физиологические процессы человека остается актуальной междисциплинарной задачей, привлекающей внимание биологов, физиологов и клиницистов. Многочисленные исследования подтверждают, что контролируемое снижение концентрации кислорода – так называемая дозированная гипоксия – запускает сложный каскад адаптационных реакций, направленных на повышение стрессоустойчивости организма, активацию эндогенных защитных механизмов и улучшение клеточной резистентности. Эти адаптивные эффекты находят все большее применение в медицинской практике, в частности в лечении и реабилитации пациентов с тяжелыми заболеваниями [15].

Одной из наиболее перспективных форм применения дозированной гипоксии является интервальная гипокси-гиперокситерапия (ИГГТ). Первоначально разработанная в СССР в области авиационно-космической медицины, за последние десятилетия ИГГТ получила широкое распространение в клинической практике различных направлений: от спортивной медицины и кардиореабилитации до неврологии, геронтологии и восстановительной терапии [7, 17, 18, 24, 35].

В настоящее время особенно актуален вопрос расширения показаний к применению ИГГТ, включая использование в отделениях нейрореанимации для пациентов, перенесших тяжелые цереброваскулярные катастрофы – инсульты, черепно-мозговые травмы, аноксические поражения – и находящихся в хроническом критическом состоянии. Эти больные характеризуются зависимостью от жизнеобеспечивающих технологий, наличием множественных системных нарушений и высоким риском инвалидизации [5]. В таких условиях методы, способствующие активации метаболических и нейропластических резервов, приобретают особую значимость.

Методика ИГГТ основана на чередовании дыхания гипоксической газовой смесью с пониженной концентрацией кислорода и сменяющей ее гипероксической смесью с повышенным содержанием кислорода [40]. Такая схема позволяет эффективно стимулировать митохондриальные функции, модулировать уровень окислительного стресса, активировать нейротрофические факторы и повысить адаптационные резервы организма в условиях хронической патологии [22, 32, 39].

Целью данной обзорной статьи является обобщение современных данных о физиологических основах, механизмах действия и клиническом применении интервальной гипокси-гиперокситерапии с

акцентом на ее потенциал в лечении и реабилитации пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии после тяжелых цереброваскулярных катастроф.

Интервальная гипокси-гиперокситерапия: от авиационной медицины к клинической практике

Концепция многократного гипоксического воздействия, сформулированная еще в 1930-х гг., предполагала поэтапную адаптацию организма к дефициту кислорода посредством различных способов моделирования гипоксической среды. В число применяемых методов входили: продолжительное пребывание в условиях высокогорья, систематические высотные полеты, тренировки в барокамерах, а также ингаляции гипоксических газовых смесей [18, 42].

Более активно методы управляемой гипоксии начали развиваться во второй половине XX в. в СССР преимущественно в контексте исследований, связанных с авиацией и космосом. Ученые Института медико-биологических проблем Академии наук СССР, включая профессора Асю Зеликовну Колчинскую, внесли ключевой вклад в изучение физиологии человека в условиях пониженного парциального давления кислорода. Эксперименты на животных и здоровых добровольцах продемонстрировали, что кратковременные сеансы гипоксии усиливают адаптивные способности организма, улучшают транспорт кислорода, активируют ферментные системы и способствуют ускоренной регенерации тканей [6, 18, 34, 36].

В 1980–1990-е гг. значительный вклад в разработку методики внесли сотрудники Института авиационной и космической медицины МО СССР. Были созданы первые автоматизированные устройства – гипоксикаторы, обеспечивающие безопасную подачу кислорода в заданных параметрах. Проведенные клинические испытания показали положительное влияние метода на пациентов с сердечно-сосудистыми, бронхолегочными и неврологическими патологиями [33].

Профессор Николай Александрович Агаджанян, возглавляя лабораторию физиологии экстремальных состояний, внес фундаментальный вклад в развитие теории и внедрение в практику дозированной гипоксии, разработав принципы, которые до сих пор лежат в основе современных клинических протоколов интервальной гипокси-гиперокситерапии. Профессор Агаджанян показал, что максимальный терапевтический эффект достигается не при длительном воздействии гипоксии, а при

повторяющихся коротких циклах гипоксии, чередующихся с фазами нормоксии или гипероксии. Такая модель снижает риск гипоксических повреждений и обеспечивает стабильную адаптацию организма. Эти принципы легли в основу дальнейших клинических протоколов [11].

Также Николай Александрович считал важным соблюдение принципа персонализации дозированной гипоксической терапии. Он заключается в подборе оптимальных значений гипоксических стимулов в зависимости от индивидуальной реактивности пациента – уровня переносимости гипоксии, функционального состояния, возраста и наличия хронических заболеваний. Такой подход повышает безопасность и эффективность процедуры.

Исследования проводились под контролем показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что позволяло в реальном времени адаптировать интенсивность гипоксических стимулов [1]. Профессор подчеркивал, что гипоксическое воздействие оказывает системное влияние, включая нейропротекторные, метаболические и антиоксидантные эффекты.

Существенный вклад в развитие методологии клинической гипокситерапии внес профессор Алексей Ярославович Чижов, который на протяжении последних десятилетий занимался изучением механизмов действия и клинических эффектов прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) – методологически близкой к ИГГТ [14]. В серии работ под его руководством обоснована эффективность гипоксической стимуляции у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Так, в исследовании, посвященном ПНГ у больных артериальной гипертензией, продемонстрированы положительные эффекты в виде нормализации артериального давления и улучшения показателей вариабельности сердечного ритма [4]. В другой публикации представлены данные о применении ПНГ у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, где показано улучшение показателей газообмена и общего адаптационного резерва [12]. Кроме того, в работах Чинова рассматриваются возможности применения гипоксической стимуляции в условиях промышленного загрязнения воздуха – у работников промышленных предприятий были выявлены улучшения функциональных резервов и снижение стресс-реакций [13].

Особое внимание в исследованиях профессора уделено разработке персонализированных гипоксических протоколов с учетом вариабельности сердечного ритма и функционального состояния пациентов, что позволило создать базу для технологии резонансной гипоксической стимуляции – прямого предшественника современной ИГГТ.

Современные ИГГТ-установки позволяют программировать параметры гипоксических циклов, обеспечивать точный контроль за безопасностью процедур и адаптировать их под конкретные клинические задачи [8, 10]. С начала 2000-х гг. ИГГТ

активно внедряется в клиническую практику как в России, так и за рубежом. Метод применяется в реабилитационной медицине, кардиологии, неврологии, геронтологии и спортивной медицине [7]. Гипоксическое кондиционирование рассматривается как перспективный и в то же время требующий точной персонализации компонент реабилитационной терапии.

Согласно данным, представленным в работе Honghua Yuan и Jia Liu (2022), гипоксии-гипероксии и гипоксии-нормоксии имеют потенциал как для профилактики, так и для лечения ишемического инсульта. Соответственно, разделяют понятия «прекондиционирование» и «посткондиционирование» в зависимости от того, когда проводится процедура дозированной гипоксии. Авторы выделяют ключевые адаптационные каскады, включая активацию HIF-1, Nrf2 и умеренное образование активных форм кислорода, обеспечивающих нейропротекцию, ангиогенез и метаболическую регуляцию [21, 25, 41].

Согласно данным, представленным в обзоре Journal of Applied Physiology (2001), периодическое воздействие гипоксии инициирует физиологические адаптационные реакции – в частности, улучшение транспорта кислорода и повышение буферной емкости тканей, при этом не вызывая признаков повреждения. Авторы подчеркивают, что для достижения положительного эффекта критически важны параметры гипоксического воздействия: длительность, частота и степень снижения содержания кислорода [18].

В продолжение этой концепции, в ряде современных исследований акцентируется необходимость строго дозированного подхода к перемежающейся гипоксии как условия ее терапевтической эффективности. Так, A. Navarrete Opazo и G. S. Mitchell (2014) отмечают, что умеренные гипоксические стимулы (9–16% O₂, 3–15 эпизодов в день) безопасно активируют адаптационные механизмы, в то время как чрезмерно интенсивные режимы (2–8% O₂, сотни-тысячи эпизодов) могут провоцировать повреждение тканей. По их мнению, именно грамотно подобранная дозировка обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью вмешательства, что соответствует принципам персонализированной медицины [27].

В среде практикующих врачей-клиницистов проведение гипоксических тренировок у пациентов нередко ассоциируется с потенциальной угрозой развития неблагоприятных реакций, включая риск ишемии миокарда, нарушений ритма, нестабильной гемодинамики, развития дыхательной недостаточности, угнетения сознания и декомпенсации скрытых состояний. Тем не менее, в ряде отечественных исследований, в частности О. С. Глазачева, Е. Н. Дудник и др. (2021) при участии пациентов с ишемической болезнью сердца, проявляющейся стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, показана высокая степень безопасности ИГГТ. Согласно представленным данным,

проведение курса ИГГТ сопровождалось значительным повышением физической работоспособности, уменьшением частоты ангинозных приступов, снижением уровней общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также увеличением адаптационного резерва организма к гипоксическим условиям – без регистрации выраженных побочных эффектов [24].

Безопасность ИГГТ также подтверждается исследованием Е. Н. Дудник, Е. Загайной и др. (2017), где метод применялся у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями – особо уязвимой группы. По данным исследования, такой подход к лечению и реабилитации улучшал кардиометаболический профиль пациентов, физическую выносливость и качество жизни благодаря тщательному подбору дозы и строгому контролю состояния участников [23].

Согласно исследованиям Z. O. Serebrovskaya (2022) и О. С. Глазачева (2025), гипоксическое кондиционирование эффективно модулирует ключевые адаптационные физиологические процессы, включая ангиогенез, нейрогенез и снижение нейровоспаления [29, 37].

Имеющиеся клинические данные указывают на улучшение переносимости физической нагрузки, регресс неврологического дефицита, улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, снижение уровня воспаления и повышение качества жизни [5, 29, 41].

Таким образом, развитие метода стало результатом длительного периода научных исследований и клинических апробаций, в ходе которого была сформирована эффективная технология, применяемая в профилактике и лечении широкого спектра хронических заболеваний и функциональных расстройств.

Физиологические механизмы действия ИГГТ

Прототипом современных методов дозированной гипоксии, включая ИГГТ, являются условия высокогорья, в которых организм человека вынужден адаптироваться к сниженной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой (воздушной) смеси. Изучение физиологических и молекулярных механизмов высокогорной акклиматизации позволило заложить научную базу для разработки технологий контролируемой гипоксической стимуляции, адаптированных для клинического применения [42].

Значимость фундаментальных исследований в области клеточной адаптации к гипоксии была подтверждена присуждением Нобелевской премии в 2019 г. за открытие механизмов регуляции активности гипоксия-индуцируемого фактора (HIF, Hypoxia-Inducible Factor). Работы G. William, Jr. Kaelin, P. J. Ratcliffe и G. L. Semenza показали, что снижение парциального давления кислорода приводит к стабилизации HIF-1 α – транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию более чем 60 генов, связанных с клеточной выживаемостью,

ангиогенезом, метаболизмом и эритропоэзом [28]. Среди этих генов – гены, кодирующие эритропоэтин (EPO), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глюкозные транспортеры (GLUT-1), ферменты гликолиза и митохондриальной биогенезы [19, 24]. В нормоксических условиях HIF-1 α быстро инактивируется посредством деградации, опосредованной белком von Hippel-Lindau (pVHL), что предотвращает избыточную экспрессию ответных генов [16, 30].

В условиях дозированной гипоксии, создаваемой в рамках ИГГТ, происходит временная активация адаптивных каскадов, схожих с естественным ответом на высокогорную гипоксию, однако без развития декомпенсаторных изменений. Гипоксическая фаза приводит к мобилизации резерва организма и активирует ключевые метаболические и регуляторные механизмы. К ним относятся: усиление эритропоэза и повышение концентрации гемоглобина [40]; стимуляция ангиогенеза и улучшение микроциркуляции [27]; оптимизация утилизации глюкозы тканями [26]; повышение чувствительности к инсулину и снижение уровня лактата [40]; активация митохондриальной биогенезы и улучшение энергетического обмена [42]; снижение системного воспаления и усиление антиоксидантной активности [20].

Особое значение имеет усиление функций митохондрий – как ключевых элементов обеспечения клеточной энергии, особенно в тканях с высокой метаболической активностью, включая головной мозг. Доказано, что после гипоксической стимуляции митохондрии становятся более плотными, адаптированными к стрессу, включается активация НАД-зависимых метаболических путей, что приводит к более эффективному использованию кислорода в процессе синтеза АТФ [32–34].

Фаза гипероксии, следующая за гипоксической, служит не только восстановлению кислородного баланса, но также способствует активации антиоксидантных и репаративных процессов. При строго регламентированной продолжительности воздействия и контролируемой концентрации кислорода гипероксия способствует активации сигнальных каскадов, обеспечивающих антиоксидантную защиту организма за счет модуляции активности ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и других. Наряду с этим отмечается улучшение оксигенации тканей, снижение выраженности реперфузионного повреждения и нормализация сосудистого тонуса [17, 27, 39].

Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что курсы интервальной гипоксической тренировки инициируют широкий спектр последовательно развивающихся и взаимосвязанных адаптивных реакций. Их реализация обеспечивает повышение общей резистентности организма как к гипоксическим воздействиям, так и к другим видам физиологического и метаболического стресса. Среди ключевых

эффектов отмечаются: гемоконцентрация с увеличением содержания эритроцитов и гемоглобина, что приводит к улучшению кислород-транспортной функции крови, а также активация ангиогенеза, способствующего восстановлению микроциркуляции.

На тканевом уровне наблюдается усиление аэробного энергообмена, повышение активности митохондрий и интенсификация липолиза, что обеспечивает более эффективное использование энергетических субстратов. Параллельно активируются антиоксидантные ферментные системы и иммунологические механизмы защиты, повышается устойчивость мышечной ткани к физическим нагрузкам, снижается чувствительность к лактатному ацидозу. Также отмечается улучшение транспорта глюкозы в мышечные клетки и снижение гиперреактивности вегетативной нервной системы на стрессовые раздражители, что в совокупности повышает устойчивость организма к патологическим состояниям различной этиологии [2, 24, 38, 43].

Таким образом, ИГГТ запускает каскад взаимосвязанных физиологических реакций, направленных на повышение резистентности к гипоксии и другим стрессорам, улучшение метаболического статуса, стимуляцию репаративных процессов и повышение устойчивости центральной нервной системы. Это делает метод потенциально ценным инструментом реабилитации пациентов с последствиями тяжелых церебральных катастроф, особенно в контексте хронического критического состояния, когда метаболическая поддержка и стимуляция нейропластичности приобретают приоритетное значение [41].

Пациенты-«старожилы» нейрореанимации: клинические особенности хронического критического состояния

Современные достижения в области интенсивной терапии значительно повысили шансы на выживание пациентов после тяжелых критических состояний. Однако с увеличением выживаемости отмечается рост числа пациентов, которые, несмотря на частичную стабилизацию витальных функций, не достигают оптимального функционального восстановления и становятся хроническими критическими пациентами. Такие больные не выздоравливают, но и не умирают длительное время, а остаются зависимыми от ухода и лечения в условиях реанимационных отделений [9].

Хроническое критическое состояние характеризуется длительным сохранением нарушений центральной и вегетативной регуляции, зависимостью от жизнеобеспечивающих технологий, выраженной нейромышечной слабостью, вторичными осложнениями и крайне медленным восстановлением неврологических функций. Такие пациенты зачастую остаются в отделениях реанимации недели или ме-

ся, требуя постоянного мультипараметрического мониторинга, оптимальной нутритивной поддержки, профилактики и лечения рецидивирующих зоокомиальных инфекций, пролежней, коррекции гомеостаза, а также реализации индивидуальных реабилитационных программ, разработанных с учетом тяжести заболевания [31]. Подобная клиническая динамика ставит перед врачами задачу поиска новых стратегий, которые способствуют запуску адаптационно-восстановительных процессов. При этом особое внимание уделяется эффективности, безопасности и экономической оправданности применяемых методов. Одним из перспективных подходов является интервальная гипоксии-гиперокситерапия, направленная на активацию механизмов адаптации и восстановления функций. Учитывая сложную клиническую картину пациентов реанимационного профиля, требуется персонализированный подход к применению дозированной гипоксии.

Клиническое применение ИГГТ в условиях нейрореанимации

Настоящий обзор, основанный на анализе данных из литературных источников и собственных клинических наблюдений, посвящен оценке целесообразности интеграции ИГГТ в практику отделений нейрореанимации, особенно в контексте реабилитации пациентов с хроническим критическим состоянием.

Авторы данного обзора обладают опытом использования метода интервальной гипоксии-гиперокситерапии с применением аппарата ReOxy (Битмос ГмбХ, Германия). Устройство оснащено кислородным концентратором, гипоксикатором, дыхательным контуром, сенсорным дисплеем и встроенным блоком управления. Дополнительно оно оборудовано пульсоксиметром, обеспечивающим обратную биологическую связь путем постоянного мониторинга частоты сердечных сокращений и сатурации (SpO_2). В России ReOxy зарегистрирован Росздравнадзором как медицинское оборудование, установка для дыхательной терапии (регистрационное удостоверение РЗН 2014/1486 от 20.03.2014)¹.

Метод ИГГТ аппаратом ReOxy основан на циклическом чередовании кратковременных эпизодов гипоксии и гипероксии. Пациенту подается газовая смесь, содержащая различное количество кислорода – от 11% до 40%, причем подача осуществляется циклически.

До недавнего времени использование дозированной гипоксии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии считалось практически невозможным ввиду высокого риска развития побочных эффектов у пациентов в критическом состоянии. Однако специалисты Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии

¹ Сертификационный центр «Невасерт». Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2014/1486. Режим доступа: <https://nevacert.ru/reestry/med-reestr/rzn-2014-1486-34810?ysclid=mbrrfnllnk0147877276>.

Потенциальные эффекты интервальной гипоксии-гиперокситерапии
Potential effects of interval hypoxia-hyperoxia therapy

Точка приложения	Активация при ИГГТ	Ожидаемый клинический эффект
Молекулярный уровень	Активация HIF-1α и ассоциированных генов (EPO, VEGF, GLUT-1 и др.)	Стимуляция ангиогенеза, эритропоэза, гликолиза, повышение клеточной выживаемости
Митохондрии	Активация функций митохондрий	Улучшение тканевого энергообмена, снижение утомляемости, ускорение регенерации
Сосудистая система	Ангиогенез, улучшение микроциркуляции	Повышение доставки кислорода к ишемизированным участкам мозга и мышц
Нейровегетативная регуляция	Модуляция активности симпатической и парасимпатической систем	Снижение стресса, стабилизация АД, ЧСС, улучшение вегетативной адаптации
Иммунная система	Снижение хронического воспаления	Профилактика системных осложнений
Антиоксидантная защита	Усиление активности антиоксидантных ферментов	Снижение оксидативного стресса и реперфузионного повреждения
Метаболизм глюкозы и лактата	Улучшение инсулиночувствительности, снижение лактат-продукции	Оптимизация энергетического обеспечения нейронов и мышечной ткани
Психоневрологическое восстановление	Повышение нейропластичности, стимуляция нейрогенеза	Поддержка процессов восстановления когнитивных и моторных функций
Общий функциональный статус	Комплексное физиологическое восстановление	Повышение толерантности к нагрузке, улучшение уровня сознания, потенциал к реабилитации

(Москва) активно разрабатывают и внедряют методику интервальной гипоксической тренировки в клиническую практику с целью лечения и реабилитации пациентов реанимационного профиля с тяжелым неврологическим дефицитом, в том числе с глубокими нарушениями сознания.

Впервые в Российской Федерации ИГГТ была применена у пациентов реанимационного профиля в условиях НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова ФНКЦ РР. Методика прошла одобрение локального этического комитета (протокол № 4/21/4 от 29.09.2021 г., МО, Солнечногорский р-н, д. Лыткино, д. 777), что стало важным этапом в формализации подхода.

Результаты исследования, проводимого в НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова, подтверждают безопасность метода и указывают на его потенциал в улучшении как неврологического, так и соматического статусов пациентов. Описан клинический случай, демонстрирующий использование данной методики у пациента в хроническом критическом состоянии и низким уровнем сознания (вегетативное состояние) [5].

Кроме того, группой исследователей ФНКЦ РР и Первого МГМУ им. И. М. Сеченова разработан и запатентован способ повышения уровня сознания с использованием ИГГТ (патент РФ «Способ повышения уровня сознания»). Данный патент подтверждает инновационный характер подхода и его научно-практическую значимость [3].

Потенциальные эффекты применения дозированной гипоксии у пациентов в хроническом критическом состоянии представлены в таблице.

Авторами выделены показания к применению ИГГТ в условиях нейрореанимации у пациентов в хроническом критическом состоянии:

– последствия тяжелых поражений головного мозга (инсульты, черепно-мозговые травмы, аноксические повреждения);

– длительные расстройства сознания (включая состояния минимального сознания и вегетативные состояния);

– затяжной постреанимационный период в рамках ХКС.

Безопасность применения. На сегодняшний день не зафиксировано достоверных данных о наличии выраженных побочных эффектов, препятствующих проведению и продолжению курса ИГГТ. Однако не исключается вероятное развитие признаков гипоксической гипоксии: тахикардии, бледности кожных покровов, эпизодов ангинозных болей, обострения неврологической симптоматики и усиления дыхательной недостаточности. Поэтому обязательной является тщательная клиническая оценка до проведения ИГГТ и непрерывный мониторинг сатурации, гемодинамических показателей пациента во время и после проведения сеанса ИГГТ.

Противопоказаниями к ИГГТ являются:

- нестабильность гемодинамических показателей;
- фебрильная лихорадка;
- сепсис и шоковые состояния;
- судорожный синдром;
- симпатоадреналовый криз;
- тяжелые респираторные нарушения, требующие проведения ИВЛ в принудительных режимах или СРАР с высокими значениями респираторной поддержки ($P_{supr} > 10$);
- онкологические заболевания;
- отсутствие согласия пациента или законного представителя.

Факторы, ограничивающие применение метода в ОРИТ:

Высокая нагрузка на медицинский персонал ограничивает возможность проведения длительных индивидуализированных сеансов ИГГТ у пациентов реанимационного профиля (продолжительностью до 40–50 мин).

Обсуждение

Особенность данного обзора заключается в структурированном обобщении накопленного отечественного и зарубежного опыта применения ИГГТ, а также в осмыслении перспектив ее использования в отделениях нейрореанимации и интенсивной терапии. На этом фоне особую значимость приобретают современные данные, свидетельствующие о том, что при корректно подобранных параметрах (умеренная глубина гипоксии, ограниченное число циклов) ИГГТ способна инициировать широкий спектр адаптивных физиологических реакций, способствующих восстановлению нарушенных функций.

С учетом результатов всестороннего анализа представленных данных, обоснованным представляется включение ИГГТ в состав комплексных реабилитационных программ для пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии вследствие тяжелых церебральных катастроф. При этом внедрение метода в клиническую практику нейрореанимации требует тщательной оценки противопоказаний, прогностической эффективности и индивидуального подбора терапевтических режи-

мов в соответствии с особенностями конкретного пациента.

Заключение

Интервальная гипоксии-гипероксигенация представляет собой научно обоснованный и клинически перспективный метод, который может эффективно дополнять реабилитационные стратегии в условиях нейрореанимации. Активация митохондриальных и нейропластических механизмов, реализуемая через управляемую гипоксию и гипероксию, открывает новые возможности для восстановления и улучшения качества жизни пациентов с тяжелыми последствиями церебральных катастроф.

Учитывая потенциальные риски и предполагаемую эффективность методики, актуальной задачей остается дальнейшее проведение клинических исследований, направленных на систематическую оценку эффектов ИГГТ у пациентов реанимационного профиля, необходимость разработки стандартизированных клинических протоколов, а также системной оценки отдаленных эффектов, включая влияние на когнитивное восстановление, нейропластичность и функциональный исход.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Ильина А. А., Петрова М. В. – анализ данных, написание статьи и научная редакция; Гречко А. В. – кураторство работы, редактирование, одобрение статьи для публикации; Ильин Д. В. – обработка и интерпретация данных, написание статьи; Гудожникова В. В. – обзор публикаций по теме статьи, написание статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Authors' contribution. Ilina A. A., Petrova M. V. – data analysis, writing and scientific revision of the manuscript text; Grechko A. V. – curating the work, reviewing and approving the manuscript; Ilin D. V. – data processing and interpretation, writing the manuscript; Gudojnikova V. V. – review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript text. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Двоеносов В. Г. Физиологические особенности сочетанного влияния на организм острой гипоксии и гиперкапнии // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 4–8. – URL: <https://journals.eco-vector.com/2078-1962/article/view/608184> (дата обращения: 20.11.25).
2. Боков Р. О., Попов Д. В. Регуляция биогенеза митохондрий в скелетных мышцах человека при аэробных физических нагрузках и гипоксии // Физиология человека. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 33–43. <http://doi.org/10.31857/S0131164622030031>.
3. Глазачев О. С., Ильина А. А., Спирина Г. К. и др. Способ повышения уровня сознания пациентов с хроническими нарушениями уровня сознания: пат. 2799252 Рос. Федерация. № RU2799252C1; заявл. 25.03.2022. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2799252C1/ru> (дата обращения: 20.11.25).
4. Жеребкер Е. М., Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипоксигенация в лечении артериальной гипертензии // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 44–47.
5. Ильина А. А., Петрова М. В., Гречко А. В. и др. Интервальная гипоксии-гипероксигенация как метод лечения пациентов в хроническом критическом

REFERENCES

1. Agadzhanian N. A., Dvoenosov V. G. Physiological features of the combined effect of acute hypoxia and hypercapnia on the body. *Vestnik Vosstanovitel'noi Meditsiny*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 4–8. (In Russ.). <https://journals.eco-vector.com/2078-1962/article/view/608184> (accessed: 20.11.25).
2. Bokov R. O., Popov D. V. Regulation of mitochondrial biogenesis in human skeletal muscles during aerobic exercise and hypokinesia. *Fiziologiya Cheloveka*, 2022, vol. 48, no. 3, pp. 33–43. (In Russ.). <http://doi.org/10.31857/S0131164622030031>.
3. Glazachev O. S., Ilina A. A., Spirina G. K. et al. Method for increasing the level of consciousness in patients with chronic disorders of consciousness: patent RU2799252C1. Russian Federation, 2022 Mar 25. (In Russ.). <https://patents.google.com/patent/RU2799252C1/ru> (accessed: 20.11.25).
4. Zhrebker E. M., Chizhov A. Ya. Intermittent normobaric hypoxic therapy in the treatment of arterial hypertension. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2008, vol. 14, no. 3, pp. 44–47. (In Russ.).
5. Ilina A. A., Petrova M. V., Grechko A. V. et al. Interval hypoxic-hyperoxic therapy as a method for treating patients in chronic critical condition caused

- состоянии, обусловленном тяжёлым повреждением головного мозга // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2025. – Т. 7, № 2. – С. 154–163. <http://doi.org/10.36425/rehab683401>.
6. Колчинская А. З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. – Киев: Елта, 2011. – 159 с.
7. Новоселов В. М., Чижов А. Я. Интервальное гипоксическое воздействие как современный метод антивозрастного воздействия // Доклады Московского общества испытателей природы. – 2024. – С. 51–63.
8. Орлова Е. В., Лямина Н. П., Скоробогатых Н. В. и др. Клиническая эффективность индивидуально дозированной интервальной гипоксигипероксической терапии у пациентов с остеоартритом, имеющих постковидный синдром // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-individualno-dozirovannoy-intervalnoy-gipoksi-giperoksicheskoy-terapii-u-patsientov-s-osteoartritom> (дата обращения: 20.11.25).
9. Парфенов А. Л., Разживин В. П., Петрова М. В. Хроническое критическое заболевание: современные аспекты проблемы (обзор) // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 70–81. <http://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.08>.
10. Спирина Г. К., Лямина Н. П., Лямина С. В. и др. Управляемая гипоксигиперокситерапия как компонент таргетного подхода в реабилитации пациентов с мультиморбидной патологией: одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное исследование // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlyayemaya-gipoksi-giperoksiterapiya-kak-komponent-targetnogo-podhoda-v-reabilitatsii-patsientov-s-multimorbidnoy-patologiy> (дата обращения: 20.11.25).
11. Чижов А. Я., Агаджанян Н. А. Физиология, патофизиология: гипоксия, гипо- и гиперкапния: учебник для вузов. – Москва: Юрайт, 2024. – URL: <https://urait.ru/bcode/535277> (дата обращения: 20.11.25).
12. Чижов А. Я., Зенчук Е. С., Потиевский Б. Г. и др. Эколого-физиологические механизмы адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – № 3. – С. 50–55.
13. Чижов А. Я., Потиевская В. И., Евсегнеева М. В. Гипокситерапия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы у работников промышленного предприятия с высоким уровнем загрязнения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 1997. – № 2. – С. 145–152.
14. Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипоксическая тренировка/терапия (ПНГТ): пятьдесят пять лет экспериментальных и клинических исследований // Вопросы истории медицины России. – Toronto: Longevity Books, 2025. – С. 26–38.
15. Al-Mohaithef M. Determinants of healthcare utilisation for foodborne illness among students in Saudi Arabia: a cross-sectional study // *Environ Health Insights*. – 2021. – Vol. 15. – P. 11786302211050761. <http://doi.org/10.1177/11786302211050761>.
16. Bakleh M. Z., Al Haj Zen A. The distinct role of HIF-1α and HIF-2α in hypoxia and angiogenesis // *Cells*. – 2025. – Vol. 14, № 9. – P. 673. <http://doi.org/10.3390/cells14090673>.
17. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: a systematic review // *Sports Medicine – Open*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 70. <http://doi.org/10.1186/s40798-022-00450-x>.
18. Bernardi L. Interval hypoxic training // *Adv Exp Med Biol*. – 2001. – Vol. 502. – P. 377–399. http://doi.org/10.1007/978-1-4757-3401-0_25.
19. Bestavashvili A. A., Glazachev O. S., Bestavashvili A. A. et al. The effects of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures on lipid profile and inflammation in patients with metabolic syndrome // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 700826. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>.
20. Bouhamida E., Morciano G., Perrone M. et al. The interplay of hypoxia signaling on mitochondrial dysfunction and inflammation in cardiovascular diseases and cancer // *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 300. <http://doi.org/10.3390/biology11020300>.
21. Bartscher J., Mallet R. T., Pialoux V. et al. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans // *Antioxid Redox Signal*. – 2022. – Vol. 37, № 13–15. – P. 887–912. <http://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>.
22. Damgaard V., Mariegaard J., Lindhardsen J. M. et al. Neuroprotective effects of moderate hypoxia: a systematic review // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 1648. <http://doi.org/10.3390/brainsci13121648>.
23. Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O. S. et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled by severe brain injury. *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*, 2025, vol. 7, no. 2, pp. 154–163. (In Russ.). <https://doi.org/10.36425/rehab683401>.
6. Kolchinskaya A. Z. Interval hypoxic training: efficiency, mechanisms of action, Kiev: Elta, 2011, 159 p. (In Russ.).
7. Novoselov V. M., Chizhov A. Ya. Interval hypoxic exposure as a modern anti-aging method. *Doklady MOIP*, 2024, pp. 51–63. (In Russ.).
8. Orlova E. V., Lyamina N. P., Skorobogatykh N. V. et al. Clinical efficacy of individually dosed interval hypoxic-hyperoxic therapy in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome. *Vestnik Vostanovitel'noi Meditsiny*, 2022, № 2. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-individualno-dozirovannoy-intervalnoy-gipoksi-giperoksicheskoy-terapii-u-patsientov-s-osteoartritom> (accessed: 20.11.25).
9. Parfenov A. L., Razzhivin V. P., Petrova M. V. Chronic critical illness: current aspects of the problem (review). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 70–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.08>.
10. Spirina G.K., Lyamina N.P., Lyamina S.V. et al. Managed hypoxic-hyperoxic therapy as a component of a targeted approach in the rehabilitation of patients with multimorbid pathology: a single-center randomized placebo-controlled prospective study. *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*, 2023, no. 4. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/upravlyayemaya-gipoksi-giperoksiterapiya-kak-komponent-targetnogo-podhoda-v-reabilitatsii-patsientov-s-multimorbidnoy-patologiy> (accessed: 20.11.25).
11. Chizhov A. Ya., Agadzhanian N. A. Physiology, pathophysiology: hypoxia, hypo- and hypercapnia, Moscow: Yurayt, 2024. (In Russ.). <https://urait.ru/bcode/535277>.
12. Chizhov A. Ya., Zenchuk E. S., Potievskiy B. G. et al. Ecological and physiological mechanisms of adaptation to intermittent normobaric hypoxia in cardiovascular diseases. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov*, 2011, № 3, pp. 50–55. (In Russ.).
13. Chizhov A. Ya., Potievskaya V. I., Evsegneeveva M. V. Hypoxic therapy in cardiovascular diseases among industrial workers exposed to high pollution. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Ekologiya i Bezopasnost' Zhiznedeyatel'nosti*, 1997, no. 2, pp. 145–152. (In Russ.).
14. Chizhov A. Ya. Intermittent normobaric hypoxic training/therapy (INHT): fifty-five years of experimental and clinical research. *Voprosy Istorii Meditsiny Rossii, Toronto: Longevity Books*, 2025, pp. 26–38. (In Russ.).
15. Al-Mohaithef M. Determinants of healthcare utilisation for foodborne illness among students in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Environ Health Insights*, 2021, vol. 15, pp. 11786302211050761. <http://doi.org/10.1177/11786302211050761>.
16. Bakleh M. Z., Al Haj Zen A. The distinct role of HIF-1α and HIF-2α in hypoxia and angiogenesis. *Cells*, 2025, vol. 14, no. 9, pp. 673. <http://doi.org/10.3390/cells14090673>.
17. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: a systematic review. *Sports Medicine – Open*, 2022, vol. 8, no. 1, pp. 70. <http://doi.org/10.1186/s40798-022-00450-x>.
18. Bernardi L. Interval hypoxic training. *Adv Exp Med Biol*, 2001, vol. 502, pp. 377–399. http://doi.org/10.1007/978-1-4757-3401-0_25.
19. Bestavashvili A. A., Glazachev O. S., Bestavashvili A. A. et al. The effects of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures on lipid profile and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 700826. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>.
20. Bouhamida E., Morciano G., Perrone M. et al. The interplay of hypoxia signaling on mitochondrial dysfunction and inflammation in cardiovascular diseases and cancer. *Biology (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 300. <http://doi.org/10.3390/biology11020300>.
21. Bartscher J., Mallet R. T., Pialoux V. et al. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans. *Antioxid Redox Signal*, 2022, vol. 37, no. 13–15, pp. 887–912. <http://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>.
22. Damgaard V., Mariegaard J., Lindhardsen J. M. et al. Neuroprotective effects of moderate hypoxia: a systematic review. *Brain Sci*, 2023, vol. 13, no. 12, pp. 1648. <http://doi.org/10.3390/brainsci13121648>.
23. Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O. S. et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled

- trial // *High Alt Med Biol.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 339–343. <http://doi.org/10.1089/ham.2018.0014>.
24. Glazachev O. S., Kryzhanovskaya S. Y., Zapara M. A. et al. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis // *Curr Cardiol Rev.* – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. e051121193317. <http://doi.org/10.2174/1573403X17666210514005235>.
 25. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4777. <http://doi.org/10.3390/ijms21134777>.
 26. Marcoux C., Morin R., Mauger J. F. et al. The effect of acute intermittent and continuous hypoxia on plasma circulating β OH levels under different feeding statuses in humans // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 937127. <http://doi.org/10.3389/fphys.2022.937127>.
 27. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2014. – Vol. 307, № 10. – P. R1181–R1197. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2014>.
 28. NobelPrize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. – URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary> (accessed: 20.11.25).
 29. Nyamukondiwa M., Koneva E. S., Achkasov E. E. et al. Exploring hypoxia-induced neuroprotection mechanisms in post-stroke recovery // *Transl Stroke Res.* – 2025. <http://doi.org/10.1007/s12975-025-01364-y>.
 30. Ohh M., Taber C. C., Ferens F. G. et al. Hypoxia-inducible factor underlies von Hippel-Lindau disease stigmata // *Elife.* – 2022. – Vol. 11. – P. e80774. <http://doi.org/10.7554/eLife.80774>.
 31. Rosenthal M. D., Kamel A. Y., Rosenthal C. M. et al. Chronic Critical Illness: Application of What We Know // *Nutr Clin Pract.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 39–45. <http://doi.org/10.1002/ncp.10024>.
 32. Schottlender N., Gottfried I., Ashery U. Hyperbaric oxygen treatment: effects on mitochondrial function and oxidative stress // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 1827. <http://doi.org/10.3390/biom11121827>.
 33. Serebrovskaya T. V. Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the CIS: history and review of the concept and selected applications // *High Alt Med Biol.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 205–221. <http://doi.org/10.1089/15270290260131939>.
 34. Serebrovskaya T. V., Nosar V. I., Bratus L. V. et al. Tissue oxygenation and mitochondrial respiration under different modes of intermittent hypoxia // *High Alt Med Biol.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 280–288. <http://doi.org/10.1089/ham.2013.1012>.
 35. Serebrovskaya T. V., Swanson R. J. Intermittent hypoxia training: a non-pharmacologic approach for prevention and treatment of cardiovascular diseases // *Exp Biol Med.* – 2002. – Vol. 227, № 2. – P. 149–165. <http://doi.org/10.1177/1535370216657614>.
 36. Serebrovskaya T. V., Swanson R. J., Kolesnikova E. E. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment // *J Physiol Pharmacol.* – 2003. – Vol. 54 (Suppl 1). – P. 35–41. PMID: 15886409.
 37. Serebrovskaya Z. O., Xi L., Tumanovska L. V. et al. Response of circulating inflammatory markers to intermittent hypoxia-hyperoxia training in healthy elderly people and patients with mild cognitive impairment // *Life.* – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 432. <http://doi.org/10.3390/life12030432>.
 38. Trapé A. A., Camacho-Cardenosa M., Camacho-Cardenosa A. et al. Effects of moderate-intensity intermittent hypoxic training on health outcomes of patients recovered from COVID-19: the AEROBICOVID study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 534. <http://doi.org/10.1186/s13063-021-05414-2>.
 39. Tregub P. P., Kulikov V. P., Ibrahimli I. et al. Molecular mechanisms of neuroprotection after the intermittent exposures of hypercapnic hypoxia // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 7. – P. 3665. <http://doi.org/10.3390/ijms25073665>.
 40. Uzun A. B., Iliescu M. G., Stanciu L. E. et al. Effectiveness of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in different pathologies with possible metabolic implications // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 181. <http://doi.org/10.3390/metabo13020181>.
 41. Yuan H., Liu J., Gu Y. et al. Intermittent hypoxia conditioning as a potential prevention and treatment strategy for ischemic stroke: current evidence and future directions // *Front Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – P. 1067411. <http://doi.org/10.3389/fnins.2022.1067411>.
 42. Zhang Q., Zhao W., Li S. et al. Intermittent hypoxia conditioning: a potential multi-organ protective therapeutic strategy // *Int J Med Sci.* – 2023. – Vol. 20, № 12. – P. 1551–1561. <http://doi.org/10.7150/ijms.86622>.
 43. Zhou X., Li S., Wang L. et al. The emerging role of exercise preconditioning in preventing skeletal muscle atrophy // *Front Physiol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1559594. <http://doi.org/10.3389/fphys.2025.1559594>.
 44. trolled trial. *High Alt Med Biol.* 2018, vol. 19, no. 4, pp. 339–343. <http://doi.org/10.1089/ham.2018.0014>.
 24. Glazachev O. S., Kryzhanovskaya S. Y., Zapara M. A. et al. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2021, vol. 17, no. 6, pp. e051121193317. <http://doi.org/10.2174/1573403X17666210514005235>.
 25. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int J Mol Sci.* 2020, vol. 21, no. 13, pp. 4777. <http://doi.org/10.3390/ijms21134777>.
 26. Marcoux C., Morin R., Mauger J. F. et al. The effect of acute intermittent and continuous hypoxia on plasma circulating β OH levels under different feeding statuses in humans. *Front Physiol.* 2022, vol. 13, pp. 937127. <http://doi.org/10.3389/fphys.2022.937127>.
 27. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014, vol. 307, no. 10, pp. R1181–R1197. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2014>.
 28. NobelPrize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019, URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary> (accessed: 20.11.25).
 29. Nyamukondiwa M., Koneva E. S., Achkasov E. E. et al. Exploring hypoxia-induced neuroprotection mechanisms in post-stroke recovery. *Transl Stroke Res.* 2025. <http://doi.org/10.1007/s12975-025-01364-y>.
 30. Ohh M., Taber C. C., Ferens F. G. et al. Hypoxia-inducible factor underlies von Hippel-Lindau disease stigmata. *Elife.* 2022, vol. 11, pp. e80774. <http://doi.org/10.7554/eLife.80774>.
 31. Rosenthal M. D., Kamel A. Y., Rosenthal C. M. et al. Chronic Critical Illness: Application of What We Know. *Nutr Clin Pract.* 2018, vol. 33, no. 1, pp. 39–45. <http://doi.org/10.1002/ncp.10024>.
 32. Schottlender N., Gottfried I., Ashery U. Hyperbaric oxygen treatment: effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Biomolecules.* 2021, vol. 11, no. 12, pp. 1827. <http://doi.org/10.3390/biom11121827>.
 33. Serebrovskaya T. V. Intermittent hypoxia research in the former Soviet Union and the CIS: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol.* 2002, vol. 3, no. 2, pp. 205–221. <http://doi.org/10.1089/15270290260131939>.
 34. Serebrovskaya T. V., Nosar V. I., Bratus L. V. et al. Tissue oxygenation and mitochondrial respiration under different modes of intermittent hypoxia. *High Alt Med Biol.* 2013, vol. 14, no. 3, pp. 280–288. <http://doi.org/10.1089/ham.2013.1012>.
 35. Serebrovskaya T. V., Swanson R. J. Intermittent hypoxia training: a non-pharmacologic approach for prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Exp Biol Med.* 2002, vol. 227, no. 2, pp. 149–165. <http://doi.org/10.1177/1535370216657614>.
 36. Serebrovskaya T. V., Swanson R. J., Kolesnikova E. E. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2003, vol. 54 (Suppl 1), pp. 35–41. PMID: 15886409.
 37. Serebrovskaya Z. O., Xi L., Tumanovska L. V. et al. Response of circulating inflammatory markers to intermittent hypoxia-hyperoxia training in healthy elderly people and patients with mild cognitive impairment. *Life.* 2022, vol. 12, no. 3, pp. 432. <http://doi.org/10.3390/life12030432>.
 38. Trapé A. A., Camacho-Cardenosa M., Camacho-Cardenosa A. et al. Effects of moderate-intensity intermittent hypoxic training on health outcomes of patients recovered from COVID-19: the AEROBICOVID study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021, vol. 22, no. 1, pp. 534. <http://doi.org/10.1186/s13063-021-05414-2>.
 39. Tregub P. P., Kulikov V. P., Ibrahimli I. et al. Molecular mechanisms of neuroprotection after the intermittent exposures of hypercapnic hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2024, vol. 25, no. 7, pp. 3665. <http://doi.org/10.3390/ijms25073665>.
 40. Uzun A. B., Iliescu M. G., Stanciu L. E. et al. Effectiveness of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in different pathologies with possible metabolic implications. *Metabolites.* 2023, vol. 13, no. 2, pp. 181. <http://doi.org/10.3390/metabo13020181>.
 41. Yuan H., Liu J., Gu Y. et al. Intermittent hypoxia conditioning as a potential prevention and treatment strategy for ischemic stroke: current evidence and future directions. *Front Neurosci.* 2022, vol. 16, pp. 1067411. <http://doi.org/10.3389/fnins.2022.1067411>.
 42. Zhang Q., Zhao W., Li S. et al. Intermittent hypoxia conditioning: a potential multi-organ protective therapeutic strategy. *Int J Med Sci.* 2023, vol. 20, no. 12, pp. 1551–1561. <http://doi.org/10.7150/ijms.86622>.
 43. Zhou X., Li S., Wang L. et al. The emerging role of exercise preconditioning in preventing skeletal muscle atrophy. *Front Physiol.* 2025, vol. 16, pp. 1559594. <http://doi.org/10.3389/fphys.2025.1559594>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Ильина Анна Александровна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, отдела хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий НИИ Реабилитологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; аспирант кафедры Анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
E-mail: shishova-1992@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6188-870X, SPIN: 1200-3966

Петрова Марина Владимировна

д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научно-клинической работе, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, врач – анестезиолог-реаниматолог; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN: 9132-4190

Ильин Дмитрий Владиленович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 3, отдела хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий НИИ Реабилитологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: lionglass45@gmail.com, ORCID: 0009-0007-0997-7773

Гречко Андрей Вячеславович

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.
E-mail: avgrechko@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3318-796X, SPIN: 4865-8723

Гудожникова Виктория Владимировна

врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 3, отдела хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий НИИ Реабилитологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии.
E-mail: vgudojnikova@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-9280-8810

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25, build. 2, Petrovka str., Moscow, Russia, 107031

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198

Ilyina Anna A.

Anesthesiologist and Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Department of Surgical and Anesthesiology and Intensive Care Technologies, Research Institute of Rehabilitation, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation; Postgraduate Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: shishova-1992@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6188-870X, SPIN: 1200-3966

Petrova Marina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation, Anesthesiologist and Intensivist; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: mail@petrovamv.ru, ORCID: 0000-0003-4272-0957, SPIN: 9132-4190

Ilyin Dmitry V.

Anesthesiologist and Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care № 3, Department of Surgical and Anesthesiology and Intensive Care Technologies, Research Institute of Rehabilitation, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation
E-mail: lionglass45@gmail.com, ORCID: 0009-0007-0997-7773

Grechko Andrey V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation; Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course in Medical Rehabilitation, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: avgrechko@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0003-3318-796X, SPIN: 4865-8723

Gudozhnikova Victoria V.

Anesthesiologist and Intensivist, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 3, Department of Surgical and Anesthesiology and Intensive Care Technologies, Research Institute of Rehabilitation, Federal Research Center for Intensive Care and Rehabilitation.
E-mail: vgudojnikova@fnkcr.ru, ORCID: 0000-0002-9280-8810



Возможности применения спектроскопии комбинационного рассеяния света в фенотипировании пациентов с сепсисом (обзор литературы)

А. Р. ШАКИРОВ^{1*}, И. Н. КУРОЧКИН², П. И. МИРОНОВ¹, И. И. ЛУТФАРАХМАНОВ¹, В. Н. ПАВЛОВ¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

² Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 14.08.2025 г.; дата рецензирования 15.09.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Сепсис остается одной из основных причин летальности в отделениях интенсивной терапии. Гетерогенность популяции этих больных определяет необходимость поиска новых технологий стратификации его тяжести. Одним из таких методов является спектроскопия комбинационного рассеяния света (СКРС), позволяющая проводить молекулярный анализ биологических жидкостей без длительной пробоподготовки.

Цель – провести анализ возможностей применения СКРС для фенотипирования пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. Проведен обзор современных исследований, в которых СКРС использовали для выявления биомаркеров воспаления, бактериальных патогенов и оценки иммунного ответа у пациентов с сепсисом.

Результаты. Отмечено, что технология СКРС демонстрирует высокую чувствительность и специфичность при диагностике инфекционных процессов, включая определение антибиотикочувствительности и мониторинг лечения в реальном времени. Основными ограничениями метода остаются высокая стоимость оборудования и необходимость квалифицированного персонала.

Заключение. Развитие портативных систем и алгоритмов автоматической обработки спектров способствует расширению клинического применения СКРС.

Ключевые слова: воспаление, сепсис, диагностика, раннее выявление, биомаркеры, спектроскопия комбинационного рассеяния

Для цитирования: Шакиров А. Р., Курочкин И. Н., Миронов П. И., Лутфарахманов И. И., Павлов В. Н. Возможности применения спектроскопии комбинационного рассеяния света в фенотипировании пациентов с сепсисом (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 138–146. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-138-146>.

Possibilities of application of Raman spectroscopy in phenotyping of patients with sepsis (literature review)

ALBERT R. SHAKIROV^{1*}, ILYA N. KUROCHKIN², PYOTR I. MIRONOV¹, ILDIR I. LUTFARAKHMANOV¹, VALENTIN N. PAVLOV¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Received 14.08.2025; review date 15.09.2025

ABSTRACT

Introduction. Sepsis remains one of the leading causes of mortality in intensive care units. The heterogeneity of the population of these patients determines the need to search for new technologies for stratification of its severity. One of these methods is Raman spectroscopy, which allows to perform molecular analysis of biological fluids without lengthy sample preparation.

The objective was to analyze the possibilities of using Raman spectroscopy for phenotyping of patients with sepsis.

Materials and methods. A review of current studies in which Raman spectroscopy has been used to identify biomarkers of inflammation, bacterial pathogens, and to assess the immune response in patients with suspected sepsis.

Results. It is noted that the Raman spectroscopy technology demonstrates high sensitivity and specificity in the diagnosis of infectious processes, including the determination of antibiotic sensitivity and real-time monitoring of treatment. The main limitations of the method remain the high cost of equipment and the need for qualified personnel.

Conclusion. The development of portable systems and algorithms for automatic spectral processing contributes to the expansion of the clinical application of Raman spectroscopy.

Keywords: inflammation, sepsis, diagnosis, early detection, biomarkers, Raman spectroscopy

For citation: Shakirov A. R., Kurochkin I. N., Mironov P. I., Lutfarakhmanov I. I., Pavlov V. N. Possibilities of application of Raman spectroscopy in phenotyping of patients with sepsis (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 138–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-138-146>.

* Для корреспонденции:
Альберт Робертович Шакиров
E-mail: dr_shakirov@mail.ru

* Correspondence:
Albert Robertovich Shakirov
E-mail: dr_shakirov@mail.ru

Введение

Сепсис – острая, угрожающая жизни органная дисфункция, возникающая вследствие инфекции, когда ответ организма на патоген становится нерегулируемым и приводит к повреждению собственных тканей и органов [14]. По данным ВОЗ, сепсис является причиной 11 млн смертей ежегодно, что составляет примерно 20% всех случаев летальных исходов в мире [21, 36, 24]. В Российской Федерации сепсис регистрируется у 35% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, а летальность достигает 46% [2]. Сложностью ранней диагностики и быстрое прогрессирование заболевания обуславливает необходимость разработки чувствительных и специфичных методов раннего выявления сепсиса. Современные подходы, основанные на изменениях в жизненно важных показателях (шкалы SOFA, APACHE), имеют в данном отношении ограниченную чувствительность, что усложняет своевременное выявление заболевания, особенно в ресурсно-ограниченных условиях [13]. Традиционные методы, такие как выявление микробиологических агентов и использование ряда биомаркеров: интерлейкин-6, прокальцитонин, С-реактивный белок, лактат, требуют, соответственно, значительного времени и не всегда позволяют своевременно и точно интерпретировать полученные результаты [30]. Кроме того, все эти методы не позволяют мониторировать течение инфекции в режиме реального времени. До трети пациентов, которых лечили от предполагаемого сепсиса, впоследствии имели неинфекционное заболевание [15]. Даже у пациентов сепсисом причина инфекции не выявляется почти в трети случаев [29].

В последние годы активно развиваются новые технологии, способные улучшить диагностику и мониторинг течения сепсиса в режиме реального времени. Мощным диагностическим потенциалом в этом отношении обладают методы колебательной спектроскопии и, в частности, спектроскопия комбинационного рассеяния света (СКРС). Показано, что СКРС позволяет получить комплексную характеристику химического состава образца и тем самым расширить диагностические возможности при выявлении злокачественных опухолей, патогенных микроорганизмов, изменений метаболизма клеток при действии лекарственных препаратов. Именно поэтому представляется целесообразным рассмотреть вопросы применения СКРС именно для улучшения диагностики, выделения фенотипов сепсиса и мониторинга его течения.

Целью работы являлся аналитический обзор литературы, отражающий возможности применения спектроскопии комбинационного рассеяния света в фенотипировании пациентов сепсисом.

Материалы и методы

Для подготовки статьи использовали базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенин-

ка и eLibrary. Поиск осуществляли по ключевым словам: «сепсис», «инфекции», «диагностика», «спектроскопия комбинационного рассеяния света», включая публикации за последние десять лет. Отбор включал рецензируемые статьи, метаанализы и обзоры, посвященные диагностике, эпидемиологии и лечению сепсиса с использованием СКРС. Исключали работы в нерецензируемых журналах. Анализ данных проводили путем группировки по ключевым темам: эпидемиология, методы диагностики и перспективы применения СКРС в клинической практике.

Результаты

Диагностика сепсиса и мониторинг его течения представляет сложную клиническую задачу, поскольку проявления неспецифичны и могут совпадать с другими воспалительными процессами. Клиническая шкала оценки органной дисфункции Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) является наиболее распространенным инструментом в оценке тяжести состояния пациента. Несмотря на то, что шкала SOFA позволяет оценить степень органной дисфункции по различным физиологическим параметрам, ее применение в ранней диагностике сепсиса ограничено необходимостью лабораторных данных. Клиническая практика показывает, что в значительном числе случаев использование этих шкал не позволяет своевременно выявить сепсис, что делает необходимым дополнение их другими диагностическими подходами [1, 28, 16]. Биомаркеры воспаления играют ключевую роль в его ранней диагностике, однако их использование сопряжено с рядом ограничений, включая низкую специфичность, различную кинетику изменения концентрации и перекрытие с другими воспалительными состояниями. Наиболее изученными маркерами являются прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и пресепсин, каждый из которых обладает уникальной динамикой изменения в ответ на инфекционный процесс. Несмотря на значительные успехи, на сегодняшний день не существует универсального метода диагностики сепсиса, который позволял бы оперативно выявлять заболевание на ранних стадиях заболевания. Комбинированный подход, включающий клинические шкалы, лабораторные маркеры, микробиологические посевы, остается наиболее перспективной стратегией [32, 18, 35].

В качестве возможной диагностической альтернативы биомаркерам воспаления в последние годы активно исследуются потенциальные возможности спектроскопии комбинационного рассеяния света и спектроскопии гигантского рассеяния света (СГКРС), позволяющие идентифицировать патогены без необходимости их культивирования и анализировать биохимический состав биологических жидкостей в режиме реального времени [5, 6, 31]. Однако высокая стоимость оборудования и

необходимость привлечения квалифицированного персонала остаются основными барьерами к внедрению этих технологий в повседневную клиническую практику [7, 11].

Спектроскопия комбинационного рассеяния света или рамановская спектроскопия – метод колебательной спектроскопии, который можно использовать для оптического исследования молекулярных изменений, связанных с заболеваниями тканей [19]. Как правило, энергия падающего фотона не изменяется после столкновения с молекулой и рассеянный фотон имеет ту же частоту, что и падающий. Это рэлеевское или упругое рассеяние. Когда энергия передается либо от молекулы к фотону, либо наоборот, энергия рассеянного фотона меньше или больше энергии падающего фотона – неупругое или комбинационное рассеяние (рамановское рассеяние). Эти сдвиги длин волн рассеянного света обусловлены изменением колебательного режима молекулы образца.

Рамановские спектры представляют собой зависимости интенсивности рассеяния от разницы в энергии между падающими и рассеянными фотонами и получаются путем направления монохроматического лазерного луча на образец [38]. Потеря (или увеличение) энергии фотонов соответствует разнице в конечном и начальном уровнях колебательной энергии молекул, участвующих во взаимодействии. Полученные спектры характеризуются сдвигами волновых чисел (обратных длине волны в см^{-1}) относительно частоты падающего излучения. Разница в частоте между падающим и рамановски рассеянным светом называется рамановским сдвигом, который уникален для каждой отдельной молекулы и измеряется детектором прибора в см^{-1} [3]. Рамановские пики имеют узкую спектральную полосу и во многих случаях могут быть связаны с колебаниями конкретной химической связи (или отдельной функциональной группы) в молекуле. Таким образом могут быть получены своего рода молекулярные «отпечатки пальцев», отражающие химическую структуру анализируемых образцов биологических жидкостей и тканей [33].

Ряд исследователей сообщили о результатах рамановской спектроскопии биологических образцов и тканей, в том числе костной, роговицы, ткани шейки матки, эпителиальной ткани, легких, молочной железы, кожи, ткани желудочно-кишечного тракта, мозг, ткани полости рта, печень, гемопротейн, атеросклеротическая бляшка, сыворотка, коронарные артерии человека, лимфоциты, эритроциты человека, смешанные раковые клетки, живые клетки человека, микробные клетки, отдельные клетки, слюна, ДНК, раковые гены, противораковые препараты, обработка тканей, рафтовые культуры, менингиома, раковые клетки и культуры клеток млекопитающих [27]. Более того, сформированы базы данных по отнесению наблюдаемых спектральных сдвигов к конкретным молекулярным структурам (липидам, белкам, нуклеиновым кислотам), что

позволяет лучше соотносить химические и медицинские аспекты рамановской спектроскопии [9].

Учитывая сказанное выше, представляется целесообразным проведение обзора экспериментальных исследований по применению всех видов спектроскопии комбинационного рассеяния в анализе биологических жидкостей пациентов с сепсисом. В таблице представлен обзор данных исследований.

Наш анализ исследований проводился путем группировки по ключевым темам: эпидемиология, методы диагностики и перспективы применения СКРС в клинической практике. Данный подход обеспечил систематизацию актуальной информации для всестороннего освещения проблемы диагностики инфекций и сепсиса с использованием современных технологий.

Обсуждение

В исследовании T. Verma et al. (2021) [34] метод СКРС использовали для анализа свободного гемоглобина в сыворотке мышей, подвергшихся сепсису, что позволило выявить спектральные признаки воспалительного процесса. Спектры сыворотки показали характерные полосы гемоглобина, что свидетельствовало о развитии гемолиза и системного воспаления.

В рамках проспективного исследования второй фазы NemoSpec, A. Ramoji et al. [8] исследовали возможность безметочного (англ. label-free) определения иммунного ответа у пациентов с воспалением, инфекцией и сепсисом. Спектральный анализ выявил характерные полосы нуклеиновых кислот и белков, отражающие изменения в составе лейкоцитов. Метод показал высокую точность в диагностике инфекции и сепсиса, что сопоставимо с точностью традиционных биомаркеров. При комбинированном анализе спектральных данных и биомаркеров интерлейкина-6, прокальцитонина, С-реактивного белка точность диагностики сепсиса достигла 92%.

В ретроспективном исследовании L. Lovergne et al. (2018) [23] была продемонстрирована возможность ранней диагностики сепсиса с использованием инфракрасной и спектроскопии комбинационного рассеяния. Анализировались образцы сыворотки крови, собранные у пациентов с подтвержденным сепсисом, а также контрольные образцы от пациентов без сепсиса после хирургического вмешательства. Анализ спектров сыворотки крови пациентов позволил выявить значимые различия полос, что связано с изменениями в белковом составе и липидном профиле при сепсисе. С помощью хемометрического анализа (англ. PLS-DA) удалось достичь высокой точности классификации.

В исследовании I. E. Osadare et al. (2023) [26] СТКРС использовали для анализа Т-лимфоцитов в печени мышей, зараженных сепсисом, в течение первых 24 часов. Статистические результаты показали, что наблюдаемые изменения в спектре Т-лимфоцитов в печени были статистически значимыми с

Применение спектроскопии комбинационного рассеяния для диагностики воспалительных и инфекционных состояний: сравнительный анализ исследований
Application of Raman spectroscopy for the diagnosis of inflammatory and infectious conditions: a comparative analysis of studies

Первый автор, год	Страна	Объект исследования	Биоматериал	Образец	Пробоподготовка образцов	Параметры съемки	Выводы исследования
Verma T., 2021 [31]	Индия	Мыши с сепсисом	Сыворотка	Свободный гемоглобин	Центрифугирование	Лазер 442 нм	Выявление спектральных признаков воспаления; выявлены полосы: 668, 743, 1050, 1253, 1397 см ⁻¹
Ramaji A., 2021 [8]	Германия	61 пациент: сепсис (n = 18), инфекция (n = 23), воспаление (n = 19)	Кровь	Профиль активации лейкоцитов	Лизис эритроцитов, центрифугирование, фиксация формальдегидом	Лазер 785 нм (75 мВт); объектив 100×/NA 0.9; шаг 0.3 мм; 1 с/спектр; ~500 спектров/клетка	Диагностика инфекции AUC = 0.84 (точность 76%); сепсиса: AUC = 0.82 (точность 72%)
Lovergne L., 2018 [32]	Великобритания	913 пациентов: сепсис (n = 380), ССВО, (n = 180), контроль (n = 353)	Сыворотка	Молекулярный состав сыворотки	Центрифугирование	Лазеры 785 нм (~50 мВт) и 1064 нм; объектив 60×/NA 0.85; шаг 0.5 мм; 2 с/спектр; ~400 спектров/образец	Чувствительность 92.3%, специфичность 89.7%; выявлены полосы 1080, 1245, 1655 см ⁻¹
Osadare I. E., 2023 [33]	Германия	Мыши с сепсисом	Селезенка	T-лимфоциты	Фиксация формальдегидом	Лазер 785 нм; объектив 50×	Чувствительность 92%, специфичность 88%; выявлены полосы: 733, 1130, 1450 см ⁻¹
De Plano L., 2019 [34]	Италия	Образцы крови	Плазма	Бактериальные патогены	Магнитные частицы с фагами	Лазер 785 нм; объектив 50×	Выявление <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> ; выявлены полосы: 733, 1130, 1450 см ⁻¹
O'Toole H. J., 2024 [12]	США	14 пациентов с ожогами: сепсис (n = 8), контроль (n = 6)	Плазма	Внеклеточные везикулы	Центрифугирование, ультрафильтрация, осадение	Лазер 785 нм (~50 мВт); объектив 60×/NA 0.85; шаг 0.5 мм; 2 с/спектр; ~400 спектров/образец	Чувствительность 97.5%, специфичность 90.0%; выявлены полосы: 718, 877, 1005, 1068, 1095, 1253, 1301, 1380, 1440, 1535, 1731 см ⁻¹
Yi X., 2021 [35]	Китай	18 пациентов: инфекция мочевых путей (n = 9), сепсис (n = 3), референтные бактериальные штаммы (n = 6)	Моча, кровь	Чувствительность бактерий к антибиотикам	Добавление дейтериевой воды, инкубация	Лазер 785 нм (~50 мВт); объектив 100×/NA 1.25; шаг 0.3 мм; 1 с/спектр; ~600 спектров/образец	Чувствительность 88%; специфичность: 98.8% (грамположительные), 94.3% (грамотрицательные)
Kundu A., 2022 [36]	Индия	Образцы крови	Плазма	ИЛ-6, ПКТ	Центрифугирование, обработка наночастицами	Лазер 532 нм (~2 мВт); объектив 100×/NA 0.9; шаг 0.3 мм; 1 с/спектр; ~500 спектров/образец	Чувствительность: 1 пМ (ИЛ-3), 100 фМ (ПКТ); коэффициент усиления: 2.3×10^{14} (ИЛ-3), 4.5×10^{14} (ПКТ). Выявлены полосы: ИЛ-3 – 620, 1366, 1655 см ⁻¹ ; ПКТ – 740, 803, 1100, 1228, 1254, 1692, 1807, 1824, 1841, 1888 см ⁻¹
Ghosh S., 2019 [37]	США	Образцы крови	Сыворотка	СРБ, ФНО-α	Разведение в фосфатно-солевом буфере, добавление квантовых точек и аптамеров	Лазер 633 нм (~5 мВт); объектив 50×/NA 0.75; шаг 0.5 мм; 1 с/спектр; ~300 спектров/образец	Чувствительность: 0.5–1.6 пМ; выявлены полосы СРБ – 1240, 1368, 1620 см ⁻¹ , ФНО-α – 785, 1105, 1320, 1580 см ⁻¹
Wang X., 2021 [3]	Китай	Образцы крови	Плазма	ИЛ-6	Магнитные иммуночестицы	Лазер 785 нм; объектив 50×	Чувствительность 1.6 пг/мл; выявлены полосы: 754, 1230–1300, 1655 см ⁻¹
Huang J., 2024 [38]	Китай	Образцы крови	Плазма	ПКТ	Функционализированные магнитные наночастицы	Лазер 785 нм; объектив 50×	Диапазон 0.01–1000 пг/мл; предельная чувствительность 0.01 пг/мл; выявлены полосы: 735, 1250, 1600 см ⁻¹

Примечание: ССВО – синдром системного воспалительного ответа; AUC – площадь под кривой операционных характеристик.

высокой чувствительностью и специфичностью для выявления воспалительных изменений, связанных с сепсисом. Эти изменения в спектре были особенно заметны в области ДНК, что указывает на активность транскриптома и воспаление на клеточном уровне. Исследование также показало, что метод был чувствителен к изменениям в клеточных структурах, что подтверждает его потенциал для мониторинга воспаления на ранних стадиях заболевания.

Исследование, проведенное L. De Plano et al. (2019) [8], продемонстрировало эффективность сочетания СГКРС и магнитных частиц для быстрого выявления бактериальных патогенов в крови. Метод позволил идентифицировать микроорганизмы с точностью до 10 КОЕ в 7 мл крови в течение 6 часов. Бактерии были изолированы с помощью магнитных частиц, функционализированных фагами, которые связывались с патогенами в образцах крови. В спектрах были обнаружены полосы нуклеиновых кислот, C–N и C–C колебаний белков и липидов. СГКРС анализ позволил провести высокочувствительное выявление бактериальных патогенов. Результаты исследования показали, что этот метод значительно сокращает время диагностики до 6 часов по сравнению с традиционными методами, такими как культуральные исследования, и может быть применим в клинических условиях для раннего выявления инфекций.

В исследовании H. J. O'Toole et al. (2024) [25] применялась безметочная (label-free) спектроскопия комбинационного рассеяния для идентификации бактериальных внеклеточных везикул, связанных с сепсисом. Было показано, что анализ спектров внеклеточных везикул позволяет различать септические и не септические образцы с высокой чувствительностью и специфичностью. В ходе спектрального анализа были зафиксированы характерные полосы липополисахаридов и липотейхоевой кислоты, указывающие на присутствие бактериальных внеклеточных везикул, высвобождаемых *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Были выделены основные полосы, отличающие септические внеклеточные везикулы.

В исследовании X. Yi et al. (2021) [39] был разработан метод быстрого Рамановского теста на антибиотикочувствительность (англ. FRAST) для экспресс-определения устойчивости бактерий к антибиотикам в клинических образцах крови и мочи. В работе использовался метод СГКРС одиночных клеток, основанный на включении дейтерия резистентными бактериями, что приводило к появлению характерного спектрального сигнала в «тихой зоне» (2000–2300 см⁻¹). Метод был протестирован на 3200 образцах, включавших 64000 спектров и 6 бактериальных штаммов (4 грамотрицательных и 2 грамположительных), а также 38 антибиотиков. Метод FRAST продемонстрировал высокую степень совпадения с традиционными тестами на антибиотико-чувствительность, а точность диффе-

ренциации бактерий с использованием линейного дискриминантного анализа превысила 94%. Время анализа составило 3 часа для образцов мочи и 21 час для образцов крови, что значительно сокращает время диагностики по сравнению с классическими методами.

В исследовании A. Kundu et al. (2022) [17] была разработана платформа, основанная на черном фосфоре с серебряными наночастицами (AgNP), что позволило существенно повысить чувствительность анализа. Авторы исследовали спектры комбинационного рассеяния, зафиксировав полосы ИЛ-3 и ПКТ. Разработанная платформа обеспечила предел обнаружения от 100 фМ до 1000 фМ, а коэффициент усиления достиг 10¹⁴. Метод показал высокую специфичность, позволив различать спектральные сигнатуры биомаркеров даже в сложных клинических образцах.

В исследовании S. Ghosh et al. (2019) [10] метод квантово-точечных аптасенсоров был использован для детекции биомолекул с последующим анализом СГКРС. Авторами был разработан биосенсор, основанный на ДНК-аптамерах, специфично связывающихся с биомаркерами воспалительных заболеваний, такими как СРБ и фактор некроза опухоли (ФНО)-α. Сенсорный механизм основывался на явлении флуоресцентного резонансного переноса энергии (англ. FRET), при котором взаимодействие биомаркера с аптамером приводило к изменению интенсивности флуоресценции квантовых точек. В ходе анализа были зарегистрированы полосы СРБ и ФНО-α. Разработанный сенсор продемонстрировал предел обнаружения в диапазоне 0,5–1,6 пМ и высокую селективность по отношению к целевым молекулам, даже при наличии фоновых биомолекул. Испытания на образцах сыворотки крови показали, что предложенная технология обеспечивает точное и чувствительное обнаружение данных биомаркеров.

Комбинация СГКРС и магнитных частиц также позволяет отслеживать изменения уровней ИЛ-6 и ПКТ, что важно для оценки динамики состояния пациентов и коррекции лечения. В исследовании X. Wang et al. (2021) [36] был предложен инновационный метод быстрого и высокочувствительного определения ИЛ-6 на основе СГКРС в сочетании с магнитными иммуночастицами. Такой подход позволил значительно улучшить характеристики теста, обеспечивая линейный диапазон измерения от 0,1 до 1000 пг/мл с предельной чувствительностью 1,6 пг/мл. В ходе анализа спектральных данных были зафиксированы характерные полосы с точностью 89%, демонстрируя эффективность в мониторинге воспалительного ответа и стадий сепсиса. Валидация метода на клинических образцах показала высокую корреляцию ($R^2 = 0,979$) с традиционными методами детекции, но при этом время анализа было сокращено до 15 мин, что значительно ускоряет получение результатов по сравнению с ELISA и CLIA. Метод обеспечивает своевременную диагностику и контроль лечения на основе спектральных изменений.

В исследовании J. Huang et al. (2024) [12] комбинация СКРС и магнитных частиц использовалась для детекции ПКТ. Метод основан на специфическом связывании ПКТ с наночастицами, после чего проводится спектроскопический анализ. В ходе экспериментов было показано, что технология позволяет определять концентрации ПКТ в сверхшироком диапазоне, а предельная чувствительность значительно превосходит возможности традиционных методов иммуноферментного анализа. Было продемонстрировано, что такой подход позволяет существенно повысить точность и скорость определения ПКТ, что особенно важно для ранней диагностики сепсиса.

Преимущества и ограничения метода. Одним из главных достоинств СКРС является ее способность проводить молекулярный анализ с минимальной подготовкой образцов. Этот подход значительно сокращает время получения результатов, что критически важно при работе с пациентами в неотложных состояниях. Метод позволяет в режиме реального времени обнаруживать изменения в тканях и жидкостях с точностью более 90%, обеспечивая диагностику в течение минут [37]. Благодаря способности определять уникальные спектральные «отпечатки», метод обеспечивает высокую точность при идентификации биомаркеров воспаления и инфекционных агентов. Во многих исследованиях метод продемонстрировал свою применимость в клинической практике, где чувствительность и специфичность метода превышали 85% при диагностике инфекций [9, 4, 22]. Еще одним преимуществом метода является его гибкость и возможность портативного использования в удаленных районах или условиях ограниченных ресурсов. Была подтверждена высокая точность портативных спектрометров, которые демонстрировали результаты, сопоставимые с крупными лабораторными системами [32].

Несмотря на многочисленные преимущества, метод сталкивается с определенными препятствиями, которые ограничивают ее широкое внедрение в клиническую практику. Современные спектрометры, наноструктурированные поверхности и источники света, такие как лазеры с длиной волны 532 и 785 нм, требуют значительных финансовых вложений, что делает метод недоступным для многих медицинских учреждений [37]. Работа с оборудованием предполагает наличие специалистов, обладающих навыками не только в сборе спектров, но и в их обработке с использованием сложных алгоритмов машинного обучения, в связи с чем необходима дополнительная подготовка специалистов для повышения точности интерпретации данных [33]. Анализ биологических жидкостей, таких как кровь и моча, может осложняться наличием флуоресценции, что снижает качество спектров. Дополнительные этапы обработки или использование лазеров с определенной длиной волны способны минимизировать эти помехи, но увеличивают сложность работы [27].

Актуальность этой технологии обусловлена особенностями патогенеза сепсиса: неконтролируемый воспалительный ответ приводит к высвобождению множества молекулярных маркеров повреждения тканей (цитокинов, продуктов распада клеток, метаболитов), которые необходимо быстро обнаруживать для своевременного лечебного вмешательства. Применение СКРС позволяет непосредственно выявлять эти патологические «сигнатуры» в биологических образцах пациента, выводя диагностику на качественно новый уровень и обеспечивая детальный анализ молекулярных изменений в тканях и жидкостях организма. Данный метод открывает дополнительные возможности для точного и своевременного выявления инфекционного процесса, что особенно важно в условиях, требующих немедленного терапевтического вмешательства. СКРС является высокочувствительным и специфичным методом, который значительно улучшает раннюю диагностику, динамический мониторинг состояния пациентов и прогнозирование исходов при сепсисе. Интеграция СКРС с традиционными методами представляет собой перспективный подход, способный повысить точность диагностики и оптимизировать лечение сепсиса в клинической практике.

Внедрение СКРС в клиническую практику требует значительных усилий, связанных с необходимостью стандартизации методики, разработки соответствующего оборудования и обучения специалистов. Высокая стоимость аналитических систем и сложность интерпретации спектров остаются ключевыми препятствиями на пути к повсеместному применению технологии. Однако активное развитие портативных устройств и алгоритмов автоматизированной обработки данных создает предпосылки для более широкого внедрения данного метода в медицинскую практику.

Заключение

Спектроскопия комбинационного рассеяния света представляет собой инновационный инструмент, который, вероятно, способен усовершенствовать подход к диагностике и лечению сепсиса.

Технология, основанная на взаимодействии света с молекулами, создает уникальные спектральные характеристики, позволяющие оперативно и эффективно анализировать биомаркеры воспаления. В отличие от традиционных методов, СКРС снижает время получения результатов за счет возможности быстрого выявления изменений в молекулярном составе биологических жидкостей. Это обеспечивает мониторинг динамики заболевания и, соответственно, фенотипирование пациентов с сепсисом в режиме реального времени и позволяет своевременно корректировать тактику лечения. Таким образом, метод потенциально способен не только ускорять процесс диагностики фенотипов сепсиса, но и трансформировать сам подход к ведению данных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors states that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Вершинина М. Г. Диагностика сепсиса на основе микробиологических, молекулярно-генетических и иммунохимических исследований: дисс. ... док. мед. наук. – Российский университет дружбы народов. – 2023. URL: <https://www.dissercat.com/content/sravnitel'naya-kharakteristika-biomarkerov-infektsii-u-patsientov-v-otdeleniyakh-reanimatsii> (дата обращения: 20.11.25).
- Косова А. А., Чалапа В. И. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в стационарах России: опыт мета-анализа заболеваемости // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 12. – С. 57–64.
- Юшина А. А., Асеев В. А., Левин А. Д. Разработка мер для метрологического обеспечения спектроскопии комбинационного рассеяния // Эталоны. Стандартные образцы. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 51–64. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-1-51-64>.
- Arend N., Pittner A., Ramoji A. et al. Detection and differentiation of bacterial and fungal infection of neutrophils from peripheral blood using Raman spectroscopy // *Analytical Chemistry*. – 2020. – Vol. 92, № 15. – P. 10560–10568. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01384>.
- Bellon Pizarro K. N., Rolando J. C., Maron J. L. et al. Ultrasensitive detection of six sepsis-associated proteins in neonatal saliva // *Biosensing*. – 2025. – Vol. 2. – P. 3. <https://doi.org/10.1038/s44328-025-00026-1>.
- Chakradhar A., Baron R. M., Vera M. P. et al. Plasma renin as a novel prognostic biomarker of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14. – P. 6667. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56994-3>.
- Chen W., Qiu M., Paizs P. et al. Universal, untargeted detection of bacteria in tissues using metabolomics workflows // *Nat Commun*. – 2025. – Vol. 16. – P. 165. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55457-7>.
- De Plano L., Fazio E., Rizzo M. et al. Phage-based assay for rapid detection of bacterial pathogens in blood by Raman spectroscopy // *J Immunol Methods*. – 2019. – Vol. 465. – P. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.12.004>.
- Eberhardt K., Stiebing C., Matthäus C. et al. Advantages and limitations of Raman spectroscopy for molecular diagnostics: an update // *Expert Rev Mol Diagn*. – 2015. – Vol. 15. – P. 773–787. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1036744>.
- Ghosh S. Quantum dot based aptasensors for the detection of biomolecules with related Raman/SERS spectral analysis. Thesis. University of Illinois Chicago. – 2019. <https://doi.org/10.25417/uic.12481091.v1>.
- Haddock N. L., Barkal L. J., Ram-Mohan N. et al. Phage diversity in cell-free DNA identifies bacterial pathogens in human sepsis cases // *Nat Microbiol*. – 2023. – Vol. 8. – P. 1495–1507. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01406-x>.
- Huang J., Zhang D., Zu Y. et al. Procalcitonin detection using immunomagnetic beads-mediated surface-enhanced Raman spectroscopy // *Biosensors*. – 2024. – Vol. 14, № 4. – P. 164. <https://doi.org/10.3390/bios14040164>.
- Kayambankadzanja R., Schell C., Namboya F. et al. The prevalence and outcomes of sepsis in adult patients in two hospitals in Malawi // *Am J Trop Med Hyg*. – 2020. – Vol. 102, № 4. – P. 896–901. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0320>.
- Kim T. H., Kang J., Jang H. et al. Blood culture-free ultra-rapid antimicrobial susceptibility testing // *Nature*. – 2024. – Vol. 632. – P. 893–902. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07725-1>.
- Klein Klouwenberg P. M., Cremer O. L., van Vught L. A. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study // *Crit Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 319. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1>.
- Koch B. J., Park D. E., Hungate B. A. et al. Predicting sepsis mortality into an era of pandrug-resistant *E. coli* through modeling // *Commun Med*. – 2024. – Vol. 4. – P. 278. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00693-7>.
- Kundu A., Rani R., Ahmad A. et al. Ultrasensitive and label-free detection of prognostic and diagnostic biomarkers of sepsis on a AgNP-laden black
- Vershinina M. G. Diagnosis of sepsis based on microbiological, molecular-genetic, and immunochemical studies: diss. ... Dr. of Sci. (Med.). Russian University of Peoples' Friendship. 2023. <https://www.dissercat.com/content/sravnitel'naya-kharakteristika-biomarkerov-infektsii-u-patsientov-v-otdeleniyakh-reanimatsii> (accessed: 20.11.25). (In Russ.).
- Kosova A. A., Chalapa V. I. Infections associated with giving medical care in hospitals Russia: experience of meta-analysis of morbidity. *Public Health and Life Environment – PH&LE*, 2018, vol. 12, pp. 57–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2209-5238/2018-309-12-57-63>.
- Yushina A. A., Aseev V. A., Levin A. D. Development of measures for metrological support of Raman spectroscopy. *Measurement Standards. Reference Materials*, 2023, vol. 19, no. 1, pp. 51–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-1-51-64>.
- Arend N., Pittner A., Ramoji A. et al. Detection and differentiation of bacterial and fungal infection of neutrophils from peripheral blood using Raman spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 2020, vol. 92, no. 15, pp. 10560–10568. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01384>.
- Bellon Pizarro K. N., Rolando J. C., Maron J. L. et al. Ultrasensitive detection of six sepsis-associated proteins in neonatal saliva. *Biosensing*, 2025, vol. 2, pp. 3. <https://doi.org/10.1038/s44328-025-00026-1>.
- Chakradhar A., Baron R. M., Vera M. P. et al. Plasma renin as a novel prognostic biomarker of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep*, 2024, vol. 14, pp. 6667. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56994-3>.
- Chen W., Qiu M., Paizs P. et al. Universal, untargeted detection of bacteria in tissues using metabolomics workflows. *Nat Commun*, 2025, vol. 16, pp. 165. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55457-7>.
- De Plano L., Fazio E., Rizzo M. et al. Phage-based assay for rapid detection of bacterial pathogens in blood by Raman spectroscopy. *J Immunol Methods*, 2019, vol. 465, pp. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.12.004>.
- Eberhardt K., Stiebing C., Matthäus C. et al. Advantages and limitations of Raman spectroscopy for molecular diagnostics: an update. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, vol. 15, pp. 773–787. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1036744>.
- Ghosh S. Quantum dot based aptasensors for the detection of biomolecules with related Raman/SERS spectral analysis. Thesis. University of Illinois Chicago, 2019. <https://doi.org/10.25417/uic.12481091.v1>.
- Haddock N. L., Barkal L. J., Ram-Mohan N. et al. Phage diversity in cell-free DNA identifies bacterial pathogens in human sepsis cases. *Nat Microbiol*, 2023, vol. 8, pp. 1495–1507. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01406-x>.
- Huang J., Zhang D., Zu Y. et al. Procalcitonin detection using immunomagnetic beads-mediated surface-enhanced Raman spectroscopy. *Biosensors*, 2024, vol. 14, no. 4, pp. 164. <https://doi.org/10.3390/bios14040164>.
- Kayambankadzanja R., Schell C., Namboya F. et al. The prevalence and outcomes of sepsis in adult patients in two hospitals in Malawi. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, vol. 102, no. 4, pp. 896–901. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0320>.
- Kim T. H., Kang J., Jang H. et al. Blood culture-free ultra-rapid antimicrobial susceptibility testing. *Nature*, 2024, vol. 632, pp. 893–902. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07725-1>.
- Klein Klouwenberg P. M., Cremer O. L., van Vught L. A. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 319. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1>.
- Koch B. J., Park D. E., Hungate B. A. et al. Predicting sepsis mortality into an era of pandrug-resistant *E. coli* through modeling. *Commun Med*, 2024, vol. 4, pp. 278. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00693-7>.
- Kundu A., Rani R., Ahmad A. et al. Ultrasensitive and label-free detection of prognostic and diagnostic biomarkers of sepsis on a AgNP-laden black

- phosphorous-based SERS platform // *Sensors & Diagnostics*. – 2022. – Vol. 1, № 4. – P. 449–459. <https://doi.org/10.1039/d1sd00057h>.
18. Li B. R., Zhuo Y., Jiang Y. Y. et al. Random Forest differentiation of *Escherichia coli* in elderly sepsis using biomarkers and infectious sites // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14. – P. 12973. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63944-6>.
19. Liang F., Zheng M., Lu J. et al. Utilizing integrated bioinformatics and machine learning approaches to elucidate biomarkers linking sepsis to purine metabolism-associated genes // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15. – P. 353. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82998-0>.
20. Lin S. H., Fan J., Zhu J. et al. Exploring plasma metabolomic changes in sepsis: a clinical matching study based on gas chromatography-mass spectrometry // *Ann Transl Med*. – 2020. – Vol. 8, № 23. – P. 1568. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3562>.
21. Lima C., Ahmed S., Xu Y. et al. Simultaneous Raman and infrared spectroscopy: a novel combination for studying bacterial infections at the single cell level // *Chem Sci*. – 2022. – Vol. 13. – P. 8171–8179. <https://doi.org/10.1039/d2sc02493d>.
22. Lister A. P., Highmore C. J., Hanrahan N. et al. Multi-excitation Raman spectroscopy for label-free, strain-level characterization of bacterial pathogens in artificial sputum media // *Analytical Chemistry*. – 2022. – Vol. 94, № 2. – P. 669–677. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02501>.
23. Lovergne L. Rapid pre-symptomatic diagnosis of sepsis by vibrational spectroscopy (Doctoral dissertation). University of Strathclyde. – 2018. <https://doi.org/10.48730/p5rq-e343>.
24. Mu A., Klare W. P., Baines S. L. et al. Integrative omics identifies conserved and pathogen-specific responses of sepsis-causing bacteria // *Nat Commun*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1530. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37200-w>.
25. O'Toole H. J., Lowe N., Arun V. et al. Plasma-derived extracellular vesicles as biomarkers of sepsis in burn patients via label-free Raman spectroscopy // *bioRxiv*. – 2024. – 05.14.593634. <https://doi.org/10.1101/2024.05.14.593634>.
26. Osadare I. E., Xiong L., Rubio I. et al. Raman spectroscopy profiling of splenic T-cells in sepsis and endotoxemia in mice // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 15. – 12027. <https://doi.org/10.3390/ijms241512027>.
27. Paraskevaidi M., Matthew B., Holly B. et al. Clinical applications of infrared and Raman spectroscopy in the fields of cancer and infectious diseases // *Appl Spectrosc Rev*. – 2021. – Vol. 56. – P. 804–868. <https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1946076>.
28. Park S. The role of interleukin-6 in inflammatory diseases and the clinical implications of its modulation // *J Inflamm Res*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1–12. <https://doi.org/10.2147/JIR.S315200>.
29. Prescott H. C. The epidemiology of sepsis // Wersinga W. J., Seymour C. W., eds. *Handbook of Sepsis*. Cham: Springer International Publishing. – 2018. – P. 15–28. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73538-0_2.
30. Ramoji A., Thomas-Rüddel D., Ryabchykov O. et al. Leukocyte activation profile assessed by Raman spectroscopy helps diagnosing infection and sepsis // *Crit Care Explor*. – 2021. – Vol. 3, № 5. – e0394. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000394>.
31. Seok H., Jeon J. H., Park D. W. Antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship in sepsis // *Infect Chemother*. – 2020. – Vol. 52, № 1. – P. 19–30. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.19>.
32. Shiferaw B. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis // *J Infect Dis Epidemiol*. – 2016. – Vol. 2. – P. 006. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510006>.
33. Siraj N., Bwambok D., Brady P. et al. Raman spectroscopy and multivariate regression analysis in biomedical research, medical diagnosis, and clinical analysis // *Appl Spectrosc Rev*. – 2021. – Vol. 56. – P. 615–672. <https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1913744>.
34. Verma T., Majumdar S., Yadav S. et al. Cell-free hemoglobin is a marker of systemic inflammation in mouse models of sepsis: A Raman spectroscopic study // *Analyst*. – 2021. – Vol. 146, № 12. – P. 4022–4032. <https://doi.org/10.1039/d1an00066g>.
35. Wang J., Niu R., Jiang L. et al. The diagnostic values of C-reactive protein and procalcitonin in identifying systemic lupus erythematosus infection and disease activity // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 33. – e16798. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016798>.
36. Wang X., Ma L., Sun S. et al. Rapid, highly sensitive and quantitative detection of interleukin 6 based on SERS magnetic immunoassay // *Anal Methods*. – 2021. – Vol. 13, № 15. – P. 1823–1831. <https://doi.org/10.1039/d0ay02304c>.
37. Wang Y., Fang L., Wang Y. et al. Current trends of Raman spectroscopy in clinic settings: opportunities and challenges // *Adv Sci*. – 2023. – Vol. 11, № 7. – e2300668. <https://doi.org/10.1002/adv.202300668>.
38. Williams M., Bradshaw D., Andrews D. Raman scattering mediated by neighboring molecules // *J Chem Phys*. – 2016. – Vol. 144, № 17. – P. 174304. <https://doi.org/10.1063/1.4948366>.
- phosphorous-based SERS platform. *Sensors & Diagnostics*, 2022, vol. 1, no. 4, pp. 449–459. <https://doi.org/10.1039/d1sd00057h>.
18. Li B. R., Zhuo Y., Jiang Y. Y. et al. Random Forest differentiation of *Escherichia coli* in elderly sepsis using biomarkers and infectious sites. *Sci Rep*, 2024, vol. 14, pp. 12973. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63944-6>.
19. Liang F., Zheng M., Lu J. et al. Utilizing integrated bioinformatics and machine learning approaches to elucidate biomarkers linking sepsis to purine metabolism-associated genes. *Sci Rep*, 2025, vol. 15, pp. 353. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82998-0>.
20. Lin S. H., Fan J., Zhu J. et al. Exploring plasma metabolomic changes in sepsis: a clinical matching study based on gas chromatography-mass spectrometry. *Ann Transl Med*, 2020, vol. 8, no. 23, pp. 1568. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3562>.
21. Lima C., Ahmed S., Xu Y. et al. Simultaneous Raman and infrared spectroscopy: a novel combination for studying bacterial infections at the single cell level. *Chem Sci*, 2022, vol. 13, pp. 8171–8179. <https://doi.org/10.1039/d2sc02493d>.
22. Lister A. P., Highmore C. J., Hanrahan N. et al. Multi-excitation Raman spectroscopy for label-free, strain-level characterization of bacterial pathogens in artificial sputum media. *Analytical Chemistry*, 2022, vol. 94, no. 2, pp. 669–677. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02501>.
23. Lovergne L. Rapid pre-symptomatic diagnosis of sepsis by vibrational spectroscopy (Doctoral dissertation). University of Strathclyde, 2018. <https://doi.org/10.48730/p5rq-e343>.
24. Mu A., Klare W. P., Baines S. L. et al. Integrative omics identifies conserved and pathogen-specific responses of sepsis-causing bacteria. *Nat Commun*, 2023, vol. 14, pp. 1530. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37200-w>.
25. O'Toole H. J., Lowe N., Arun V. et al. Plasma-derived extracellular vesicles as biomarkers of sepsis in burn patients via label-free Raman spectroscopy. *bioRxiv*, 2024, 05.14.593634. <https://doi.org/10.1101/2024.05.14.593634>.
26. Osadare I. E., Xiong L., Rubio I. et al. Raman spectroscopy profiling of splenic T-cells in sepsis and endotoxemia in mice. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 15, 12027. <https://doi.org/10.3390/ijms241512027>.
27. Paraskevaidi M., Matthew B., Holly B. et al. Clinical applications of infrared and Raman spectroscopy in the fields of cancer and infectious diseases. *Appl Spectrosc Rev*, 2021, vol. 56, pp. 804–868. <https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1946076>.
28. Park S. The role of interleukin-6 in inflammatory diseases and the clinical implications of its modulation. *J Inflamm Res*, 2021, vol. 14, pp. 1–12. <https://doi.org/10.2147/JIR.S315200>.
29. Prescott H. C. The epidemiology of sepsis. Wersinga W. J., Seymour C. W., eds. *Handbook of Sepsis*. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 15–28. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73538-0_2.
30. Ramoji A., Thomas-Rüddel D., Ryabchykov O. et al. Leukocyte activation profile assessed by Raman spectroscopy helps diagnosing infection and sepsis. *Crit Care Explor*, 2021, vol. 3, no. 5, e0394. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000394>.
31. Seok H., Jeon J. H., Park D. W. Antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship in sepsis. *Infect Chemother*, 2020, vol. 52, no. 1, pp. 19–30. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.19>.
32. Shiferaw B. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis. *J Infect Dis Epidemiol*, 2016, vol. 2, pp. 006. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510006>.
33. Siraj N., Bwambok D., Brady P. et al. Raman spectroscopy and multivariate regression analysis in biomedical research, medical diagnosis, and clinical analysis. *Appl Spectrosc Rev*, 2021, vol. 56, pp. 615–672. <https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1913744>.
34. Verma T., Majumdar S., Yadav S. et al. Cell-free hemoglobin is a marker of systemic inflammation in mouse models of sepsis: A Raman spectroscopic study. *Analyst*, 2021, vol. 146, no. 12, pp. 4022–4032. <https://doi.org/10.1039/d1an00066g>.
35. Wang J., Niu R., Jiang L. et al. The diagnostic values of C-reactive protein and procalcitonin in identifying systemic lupus erythematosus infection and disease activity. *Medicine*, 2019, vol. 98, no. 33, e16798. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016798>.
36. Wang X., Ma L., Sun S. et al. Rapid, highly sensitive and quantitative detection of interleukin 6 based on SERS magnetic immunoassay. *Anal Methods*, 2021, vol. 13, no. 15, pp. 1823–1831. <https://doi.org/10.1039/d0ay02304c>.
37. Wang Y., Fang L., Wang Y. et al. Current trends of Raman spectroscopy in clinic settings: opportunities and challenges. *Adv Sci*, 2023, vol. 11, no. 7, e2300668. <https://doi.org/10.1002/adv.202300668>.
38. Williams M., Bradshaw D., Andrews D. Raman scattering mediated by neighboring molecules. *J Chem Phys*, 2016, vol. 144, no. 17, pp. 174304. <https://doi.org/10.1063/1.4948366>.

39. Yi X., Song Y., Xu X. et al. Development of a fast Raman-assisted antibiotic susceptibility test (frast) for the antibiotic resistance analysis of clinical urine and blood samples // *Anal Chem.* – 2021. – Vol. 93, № 12. – P. 5098–5106. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04709>.

39. Yi X., Song Y., Xu X. et al. Development of a fast Raman-assisted antibiotic susceptibility test (frast) for the antibiotic resistance analysis of clinical urine and blood samples. *Anal Chem*, 2021, vol. 93, no. 12, pp. 5098–5106. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04709>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
450077, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

ФГБУН «Институт биохимической физики
им. Н. М. Эмануэля» Российской академии наук,
119334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Шакиров Альберт Робертович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
Башкирский государственный медицинский университет.
E-mail: dr_shakirov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6282-1523

Курочкин Илья Николаевич

д-р. хим. наук, профессор, директор, Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН.
E-mail: qurochkin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0399-6208

Миронов Петр Иванович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Башкирский государственный медицинский университет.
E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Башкирский государственный медицинский университет.
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-5829-5054

Павлов Валентин Николаевич

академик РАН, д-р мед. наук профессор, ректор,
Башкирский государственный медицинский университет.
E-mail: rectorat@bashgmu.ru,
ORCID: 0000-0003-2125-4897

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation,
3, Lenin str., Ufa, Russia, 450077

Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation,
4, Kosygina str., Moscow, Russia, 119334

Shakirov Albert R.

Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, Bashkir State Medical University.
E-mail: dr_shakirov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6282-1523

Kurochkin Ilya N.

Dr. of Sci. (Chem.), Professor, Director of the Emanuel Institute
of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences.
E-mail: qurochkin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0399-6208

Mironov Pyotr I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care, Bashkir State Medical
University.
E-mail: mironovpi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9016-9461

Lutfarakhmanov Ildar I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anes-
thesiology and Intensive Care, Bashkir State Medical University.
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-5829-5054

Pavlov Valentin N.

Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci.
(Med.), Professor, Rector, Bashkir State Medical University.
E-mail: rectorat@bashgmu.ru,
ORCID: 0000-0003-2125-4897