



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

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты

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

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

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

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

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

Таблица 1. Демографические показатели больных ХПР, включенных в исследование

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

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

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

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

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

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

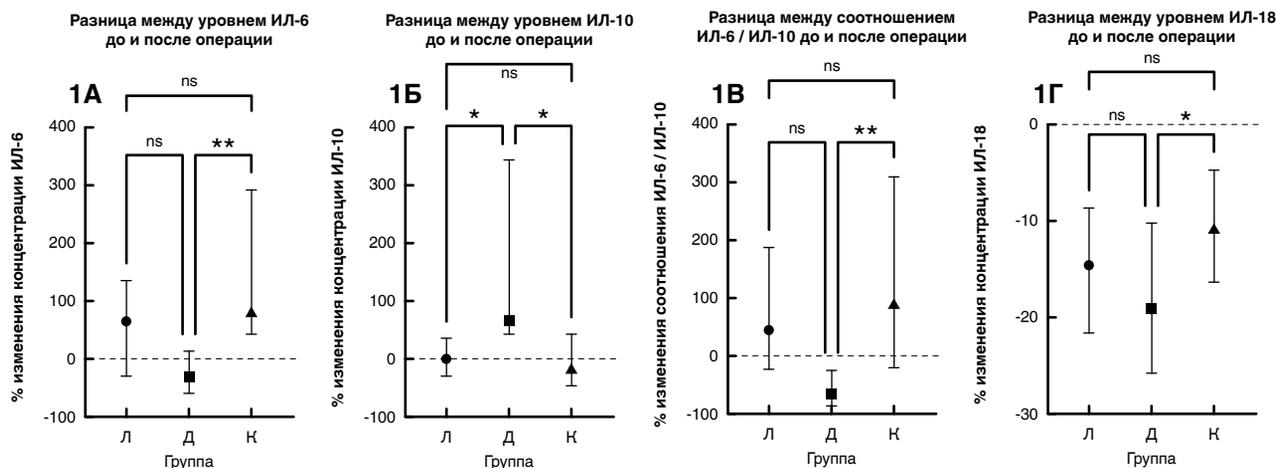


Рис. 1А–1Г. Межгрупповой сравнительный анализ изменения концентрации цитокинов и острофазных белков, выраженного в процентах, после операции. Тест Краскела – Уоллиса с попарным сравнением по Данну. Уровень значимости *p* для каждой пары представлен как «ns» при значении более 0,05 (недостаточно), * (*p* < 0,05), ** (*p* < 0,01)
Fig. 1A–1B. Intergroup comparative analysis of changes in the concentration of cytokines and acute phase proteins, expressed as a percentage, after surgery. Kruskal–Wallis test with pairwise comparison according to Dunn. The *p*-significance level for each pair is presented as ns when the value is greater than 0.05 (not significant), * (*p* < 0.05), ** (*p* < 0.01)

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

Таблица 3. Интраоперационные гемодинамические показатели в точках исследования

Table 3. Intraoperative hemodynamic parameters at the endpoints

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

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

тели АД_{диаст} и САД, а на 30-й и 60-й мин – ЧСС и САД.

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

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

Обсуждение

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

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

Глюкокортикоиды, как известно, оказывают быстрое противовоспалительное действие, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов [15]. В моделях на животных установлено, что лидокаин тоже вмешивается в первые этапы системного воспалительного ответа, модулируя миграцию, адгезию и проникновение полиморфно-ядерных клеток к месту повреждения, ингибируя выработку активных форм кислорода и высвобождение гистамина. Через рецепторы, связанные с G-белком, он препятствует таким проявлениям воспалительного процесса, как сенсibilизация и лизосомальная деградация нейтрофилов, продукция активных форм кислорода и секреция цитокинов в макрофагах и в глиальных клетках. Изменяя цитоскелет или ослабляя высвобождение хемотаксических факторов, лидокаин блокирует высвобождение ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-8 в полиморфно-ядерных клетках. Он также снижает уровни ИЛ-6 и фермента фосфолипазы А2 [18].

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

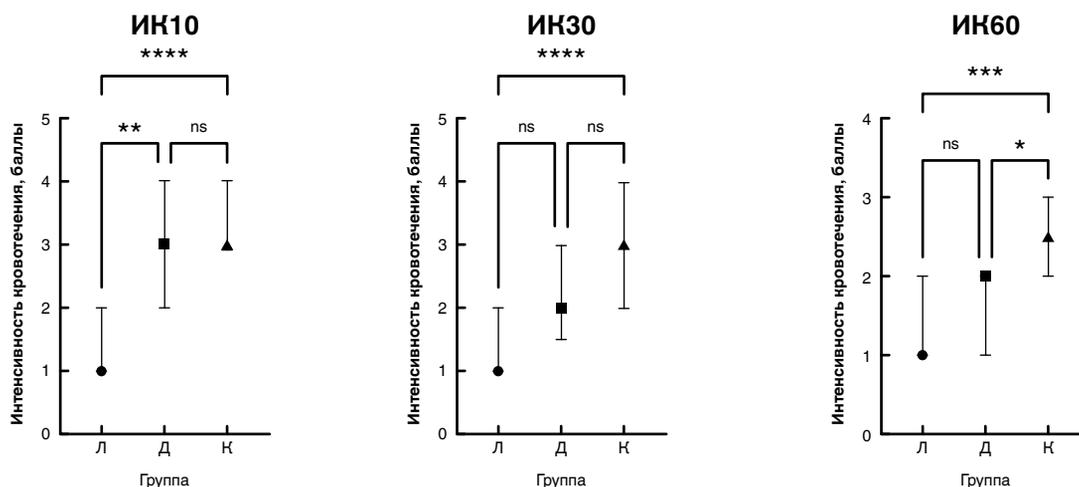


Рис. 2. Выраженность кровоточивости по шкале Fromme–Boezaart Score в группах исследования на 10 (ИК10), 30 (ИК30) и 60-й (ИК60) мин операции. Уровень значимости *p* для каждой пары представлен как «ns» при значении более 0,05 (недостаточно), * (*p* < 0,05), ** (*p* < 0,01), *** (*p* < 0,001) и **** (*p*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

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

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

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

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

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

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

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

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

Выводы

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Павлов Владимир Евгеньевич

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

Первакова Маргарита Юрьевна

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

Кузнецова Дарья Александровна

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

Блинова Татьяна Владимировна

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

Суркова Елена Аркадьевна

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

Ларин Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir E. Pavlov

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

Margarita Yu. Pervakova

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

Darya A. Kuznetsova

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

Tatiana V. Blinova

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

Elena A. Surkova

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

Sergey V. Lapin

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory

диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ
молекулярной медицины.

E-mail: svlapin@mail.ru

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

Полушин Юрий Сергеевич

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

E-mail: polushin1@gmail.com

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

for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine
Research Center.

Email: svlapin@mail.ru

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

Yury S. Polushin

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

Email: polushin1@gmail.com

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