



www.reanimatology.com

www.niiorramn.ru

ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 10

Volume 10

№ 6

Москва
Moscow
2014

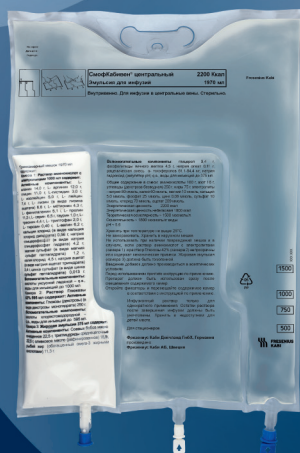
ПОЛНОЦЕННОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ



ДИПЕПТИВЕН
Глутамин



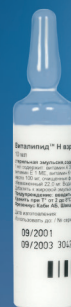
АДДАМЕЛЬ
*Комплекс
микроэлементов*



СМОФКАБИВЕН
*Глюкоза
Аминокислоты
Липиды
Рыбий жир*



СОЛУВИТ



ВИТАЛИПИД
*Комплексы водо- и
жирорастворимых
витаминов*

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78
Факс: (495) 988-45-79
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН,
профессор **В. В. МОРОЗ**

*Директор Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Академик РАН, профессор

Г. А. РЯБОВ

*Главный научный сотрудник
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского*

Профессор **А. М. ГОЛУБЕВ**

*Заместитель директора по научной работе
Научно-исследовательского института общей
реаниматологии им. В. А. Неговского*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Профессор **И. Г. БОБРИНСКАЯ**

*Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Московского государственного
медико-стоматологического университета*

Профессор **Л. БОССАРТ**

*Член консультативного комитета
Европейского совета по реанимации, Бельгия*

Академик РАН, профессор, **А. А. БУНЯТЯН**

*Заведующий отделом анестезиологии-реаниматологии
Российского научного центра хирургии
им. Б. В. Петровского*

*Заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Первого Московского государственного медицинского
университета им. И. М. Сеченова*

Профессор **М. А. ВЫЖИГИНА**

*Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И. М. Сеченова*

Профессор **О. А. ДОЛИНА**

*Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И. М. Сеченова*

Академик РАН, профессор **В. Л. ЗЕЛЬМАН**

*Заведующий отделением нейроанестезиологии,
профессор неврологии и нейрохирургии,
Медицинская школа Keck, США*

Доктор медицинских наук **Н. А. КАРПУН**

*Заместитель главного врача по анестезиологии-
реаниматологии Городской клинической больницы
№ 81 Департамента здравоохранения города Москвы*

Профессор **И. А. КОЗЛОВ**

*Заведующий научно-организационным отделом
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского*

Доктор медицинских наук **А. Н. КОРНИЕНКО**

*Начальник отделения кардиореанимации Центрального
военного клинического госпиталя № 3
им. А. А. Вишневецкого Министерства обороны России*

Профессор **П. КОХАНЕК**

*Руководитель Центра исследований
проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет
Питтсбурга, США*

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF

V. V. Moroz,

*MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Honored Scientist of Russia, Director, V. A. Negovsky Scientific
Research Institute of General Reanimatology*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

G. A. Ryabov,

*MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS
Chief Scientist, V. A. Negovsky Scientific
Research Institute
of General Reanimatology*

A. M. Golubev,

*MD, PhD, DSc, Professor,
Deputy Director (Science), V. A. Negovsky Scientific
Research Institute of General Reanimatology*

EDITORIAL COMMITTEE

I. G. BOBRINSKAYA, MD, PhD, DSc, Professor,

*Department of Anesthesiology
and Reanimatology, Moscow Medical
Dental University (Moscow, Russia)*

L. BOSSAERT, MD, Professor, Department of Intensive

*Care and Emergency Medicine, University Antwerp-UIA,
Member, Board of Advisory Committee, European Resuscitation
Council University of Antwerpen (Belgium)*

A. A. BUNYATYAN, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS,

*Head, Section of Anesthesiology
and Reanimatology, B.V. Petrovsky Russian
Research Surgical Center,
Head, Department of Anesthesiology
and Reanimatology, I. M. Sechenov 1st Moscow
State Medical University (Moscow, Russia)*

M. A. VYZHIGINA, MD, PhD, DSc, Professor,

*Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)*

O. A. DOLINA, MD, PhD, DSc, Professor,

*Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)*

Dr. V. L. ZELMAN, Professor, Member of RAS,

*Director of Neuroanesthesia, Keck School of Medicine,
Professor and Clinical Chair of Anesthesiology,
Keck School of Medicine, Professor of Neurology and Neurological
Surgery, Keck School of Medicine, Member, USC Program
in Neural, Informational and Behavioral Sciences,
Keck Hospital of USC (USA)*

N. A. KARPUN, MD, PhD, DSc,

*Vice-Chairman in Anesthesiology,
the 81st Moscow City Hospital
(Moscow, Russia)*

I. A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor,

*Head, the Research managing Section,
V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology (Moscow, Russia)*

A. N. KORNIYENKO, MD, PhD, DSc,

*Head, Cardiac Intensive Care Unit,
the A. A. Vishnevsky Central Military Clinical
Hospital №3, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)*

P. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor and Vice Chairman

*Department of Critical Care Medicine, Professor of Anesthesiology,
Pediatrics and Clinical and Translational Science, Director,
P. Safar Center for Resuscitation Research,
University of Pittsburgh School of Medicine (USA)*

Профессор Ф. Д. ЛАМБ <i>Профессор и заведующий кафедрой анестезиологии, Медицинская школа Keck, США</i> Профессор В. В. ЛИХВАНЦЕВ <i>Заведующий реаниматологическим отделом Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского</i> Академик РАН, профессор Е. А. ЛУЖНИКОВ <i>Заведующий научным отделом лечения острых отравлений Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы</i> Доктор медицинских наук Ю. В. МАРЧЕНКОВ <i>Заведующий отделением реаниматологии Городской клинической больницы им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы</i> Профессор Ю. В. НИКИФОРОВ <i>Заместитель главного врача по анестезиологии- реаниматологии Городской клинической больницы № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы</i> Заслуженный деятель науки РФ, профессор Н. А. ОСИПОВА <i>Главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена Минздрава России</i> Член-корреспондент РАН, профессор Г. В. ПОРЯДИН <i>Заведующий кафедрой патологической физиологии Российского национального исследовательского медицинского университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России</i> Профессор В. И. РЕШЕТНЯК <i>Ученый секретарь Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> Член-корреспондент РАН, профессор А. И. САЛТАНОВ <i>Заведующий реаниматологическим отделом Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина</i> Профессор Г. СИЛВЕЙ <i>Профессор кафедры анестезиологии, Медицинская школа Mount Sinai, США</i> Академик РАН, профессор Г. А. СОФРОНОВ <i>Начальник научно-исследовательской лаборатории перфторуглеродов Научно-исследовательского института экспериментальной медицины</i> Доктор медицинских наук С. Е. ХОРОШИЛОВ <i>Начальник отделения гемодиализа Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко</i> Профессор А. М. ЧЕРНЫШ <i>Заведующий лабораторией биофизики мембран клеток при критических состояниях Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> Академик РАН, профессор Ю. Л. ШЕВЧЕНКО <i>Президент Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова</i> Член-корреспондент РАН, профессор И. В. ЯРЕМА <i>Декан лечебного факультета и заведующий кафедрой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета</i>	P. D. LUMB, MB, BS, MCCM, Professor of Anesthesiology, Chair, Department of Anesthesiology, Keck Hospital of USC, USC Norris Comprehensive Cancer Center and Hospital (USA) V. V. LIKHVANTSEV, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Reanimatology Department, M. F. Vladimirsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia) E. A. LUZHNIKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Head, Research Section for the treatment of acute poisoning, N. V. Sklifosofsky Moscow Research Institute of Emergency Medicine, Chief toxicologist, Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia) Yu. V. MARCHENKOV, MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit, S. P. Botkin Moscow City Hospital (Moscow, Russia) Y. V. NIKIFOROV, MD, PhD, DSc, Professor Vice-Chairman in Anesthesiology, 15th O. M. Filatov Moscow City Hospital (Moscow, Russia) N. A. OSIPOVA, MD, DSc, Professor of Anesthesiology, Honored Scientist of Russian Federation Principal Research Fellow, Moscow P. A. Gertzen Research Oncology Institute, (Moscow, Russia) G. V. PORYADIN, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Head, Department of Pathological Physiology, N. I. Pirogov's Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) V. I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Secretary, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia) A. I. SALTANOV, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Head, Section of Anesthesiology and Reanimatology, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin Russian Oncology Research Center (Moscow, Russia) G. SILVAY, MD, Professor, Department of Anesthesiology, Mount Sinai School of Medicine, (New York, USA) G. A. SOFRONOV, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Head, Laboratory of perfluorocarbons, Research Institute of Experimental Medicine, North-East Div. S. E. KHOROSHILOV, MD, PhD, DSc., Head, Extracorporeal Detoxication Unit, N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia) A. M. CHERNYSH, PhD, DSc., Professor, Head, Laboratory of biophysics of cell membranes of critical illness, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia) Y. L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DSc., Professor, Acad. RAS, President, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia) I. V. YAREMA, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Honored Scientist of Russia, Dean, Medical faculty, and Head, Department of Surgery, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)
НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ Профессор В. М. ПИСАРЕВ <i>Заведующий лабораторией молекулярных механизмов критических состояний Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> Доктор медицинских наук Д. А. ОСТАПЧЕНКО <i>Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №24 Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы</i>	SCIENTIFIC EDITORS V. M. PISAREV, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of molecular mechanisms of critical illness, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia) D. A. OSTAPCHENKO, MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit №24, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Академик РАН, профессор **С. Ф. БАГНЕНКО**
Ректор Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
им. академика И. П. Павлова (С.-Петербург)

Профессор **Г. А. БОЯРИНОВ**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Нижегородской государственной
медицинской академии (Н.-Новгород)

Доктор медицинских наук **Г. В. ГВАК**
Зав. отделением анестезиологии-реаниматологии
Областной детской клинической больницы (Иркутск)

Профессор **Е. В. ГРИГОРЬЕВ**
Зам. директора по научной и лечебной работе
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний СО РАН (Кемерово)

Профессор **А. И. ГРИЦАН**
Проректор по последипломному образованию
и лечебной работе Красноярского государственного
медицинского университета (Красноярск)

Профессор **В. Т. ДОЛГИХ**
Зав. кафедрой патологической физиологии
с курсом клинической патофизиологии
Омской государственной медицинской академии (Омск)

Профессор **А. Я. ЕВТУШЕНКО**
Президент Кемеровской государственной
медицинской академии (Кемерово)

Профессор **М. Н. ЗАМЯТИН**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
института усовершенствования врачей
Национального медико-хирургического центра
им. Н. И. Пирогова (Москва)

Профессор **А. А. ЗВЯГИН**
Главный научный сотрудник Института
хирургии им. А. В. Вишневского, (Москва)

Профессор **И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ**
Зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии Кубанского государственного
медицинского университета (Краснодар)

Профессор **В. Б. КОШЕЛЕВ**
Зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии
факультета фундаментальной медицины
Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова (Москва)

Профессор **Г. А. ЛИВАНОВ**
Ведущий научный сотрудник
НИИ скорой медицинской помощи
им. И. И. Джанелидзе (С.-Петербург)

Профессор **В. Н. ЛУКАЧ**
Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Омской государственной медицинской академии (Омск)

Профессор **Р. И. НОВИКОВА**
Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Донецкого
государственного университета (Донецк, Украина)

Профессор **И. Ф. ОСТРЕЙКОВ**
Зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и токсикологии Российской медицинской академии
последипломного образования (Москва)

Член-корреспондент РАН, профессор **Ю. С. ПОЛУШИН**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. академика И. П. Павлова,
(С.-Петербург)

Профессор **Д. В. САДЧИКОВ**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Государственного медицинского университета (Саратов)

EDITORIAL BOARD

S. F. BAGNENKO, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS,
Chancellor, the Academician I. P. Pavlov St. Petersburg
First Medical State University
(St. Petersburg, Russia)

G. A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Nizhniy Novgorod State Medical Academy
(Nizhniy Novgorod, Russia)

G. V. GVAK, MD, PhD, DSc,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Regional Children's Hospital (Irkutsk, Russia)

E. V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor,
Deputy Director (Science), Research Scientific Institute
of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases,
Siberian Branch, RAMS (Kemerovo, Russia)

A. I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor,
Vice-Chancellor for Postgraduate medical education
and Studies, Krasnoyarsk State Medical University
(Krasnoyarsk, Russia)

V. T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of pathological physiology
with the clinical course of pathophysiology,
Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)

A. Ya. EVTUSHENKO, MD, PhD, DSc, Professor,
President, Kemerovo State Medical Academy
(Kemerovo, Russia)

M. N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Institute of Advanced Medical Studies,
N. I. Pirogov National Medical Surgery Center
(Moscow, Russia)

A. A. ZVYAGIN, MD, PhD, DSc, Professor,
Chief Scientist, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery
(Moscow, Russia)

I. B. ZABOLOTSKIH, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation
and Transfusion Medicine, Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)

V. B. KOSHELEV, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Normal and Pathological Physiology,
Faculty of Fundamental Medicine,
Moscow State University
(Moscow, Russia)

G. A. LIVANOV, MD, PhD, DSc, Professor,
Chief Scientist, I. I. Dzhaneldidze Institute
of Emergency Medical Care
(St. Petersburg, Russia)

V. N. LUKACH, MD, PhD, DSc, Professor,
Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)

R. I. NOVIKOVA, MD, PhD, DSc, Professor,
Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Donetsk State University (Donetsk, Ukraine)

I. F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor,
Head Department of Anesthesiology,
Reanimatology and Toxicology, Medical Academy
of Postgraduate Education, (Moscow, Russia)

Yu. S. POLUSHIN, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
(St. Petersburg, Russia)

D.V. SADCHIKOV, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
State Medical University (Saratov, Russia)

Профессор С. В. СВИРИДОВ
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н. И. Пирогова, (Москва)

Член-корреспондент УАМН, профессор **Л. В. УСЕНКО**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Днепропетровской медицинской академии,
(Днепропетровск, Украина)

Профессор **Н. Д. УШАКОВА**
Руководитель отдела экстракорпоральных методов лечения
Ростовского научно-исследовательского
онкологического института, (Ростов-на-Дону)

Профессор **Н. В. ШАПОВАЛОВА**
Профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Воронежской государственной
медицинской академии (Воронеж)

Технический секретарь Н. М. Шульгина

Учредитель и издатель журнала
«Общая реаниматология»

© Научно-исследовательский институт
общей реаниматологии им. В. А. Неговского
© Фонд «Медицина критических состояний»

Адрес редакции:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел./факс: +7-495-694-17-73, +7-495-694-27-08,
+7-495-694-65-05.

E-mail: journal_or@mail.ru.

Отдел рекламы:
Тел./факс: +7-495-694-65-05, +7-495-650-25-20.
E-mail: vasily.reshetnyak@yandex.ru.

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»
зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия
02 ноября 2004 года.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-18690

© Оригинал-макет подготовлен в научно-организационном
отделе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Верстка С. В. Шишков

Роспечать:

Индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков.

Индекс 46339 — для предприятий и организаций.

ISSN 1813-9779; Установочный тираж 3000 экз.

Отпечатано в типографии г. Рыбинск, тел.: +7 (4855) 26-44-02.

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»
входит в Перечень ВАК периодических научных
и научно-технических изданий, выпускаемых
в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени
доктора или кандидата наук. Рукописи публикуются бесплатно

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»
включен в реферативные и справочные издания:
Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ),
Index Copernicus International PLC
Каталог периодических изданий Ульрих
Реферативный журнал ВИНИТИ (ВИНИТИ РАН)
Двухлетний импакт-фактор журнала в РИНЦ — 1,825

S. V. SVIRIDOV, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
N. I. Pirogov's Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

L. V. USENKO, Corr. Member of UAMS, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Dnepropetrovsk Medical Academy
(Dnepropetrovsk, Ukraine)

N. D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor,
Head, Department of extracorporeal therapies,
Rostov Cancer Research Institute,
(Rostov-on-Don, Russia)

N. V. SHAPOVALOVA, MD, PhD, DSc, Professor,
Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Voronezh State Medical Academy
(Voronezh, Russia)

Technical Secretary: N. V. Shulgina

The founder and publisher of the journal
«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)
© V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
© «Emergency Medicine» Fund

Editorial Office address
25 Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031.
Tel./fax: +7-495-694-17-73; +7-495-694-27-08;
+7-495-694-65-05
E-mail: journal_or@mail.ru

Advertising Department
Tel./fax: +7-495-694-65-05; +7-495-650-25-20.
E-mail: vasily.reshetnyak@yandex.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal is registered
in the Federal Inspection Service for the compliance
with the legislation regarding mass media communication
and cultural heritage protection (November 2, 2004).
Registration certificate PI No. FC77-18690
Artwork: Research-Organizational Department,
V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
Page-proof — Sergey V. Shishkov

Index 46338 — for individual subscribers.
Index 46339 — for corporate subscribers.
ISSN 1813-9779.
Circulation — 3000 copies.
Printed in printing house
of the city of Rybinsk, +7 (4855) 26-44-02..

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal is involved
in the Supreme Certifying Commission List
of the Russian periodical and research issues
in which the publication of PhD (candidate and doctoral)
works are recommended.
Manuscripts are published free-of-charge.

Peer-reviewed journal «General Reanimatology»
indexed and abstracted in:
Russian Science Citation Index (RSCI),
Index Copernicus International PLC
Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal
Russian Institute for Scientific
and Technical Information (VINITIRAS)
Two-Year Impact Factor 1.825
(Russian Science Citation Index)

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Шабанов А. К., Писарев В. М.
Белок клеток Клара (club cell protein) —
новый диагностический кандидатный
молекулярный биомаркер нозокомиальной пневмонии

ТРАВМА

Шабанов А. К., Булава Г. В., Андросова М. В., Кузовлев А. Н., Кислухина Е. В., Хубутия М. Ш.
Роль ранней иммунозаместительной терапии
в снижении легочных инфекционных осложнений
у пострадавших после тяжелой сочетанной травмы

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ

Сабиров Д. М., Мавлян-Ходжаев Р. Ш., Акалаев Р. Н., Атаханов Ш. Э., Росстальная А. Л., Хайдарова С. Э., Парпибаев Ф. О., Султанов Х. Д.
ИВЛ-индуцированные повреждения легких
(экспериментальное исследование)

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ
ПРИ СЕПСИСЕ**

Ушакова Н. Д., Шевченко А. Н., Четвериков М. В., Златник Е. Ю., Зыкова Т. А.
Результаты применения селективной адсорбции
эндотоксина при хирургическом сепсисе
у онкологических больных
Бердников А. П., Гончаренко С. И., Мусаева Т. С., Заболотских И. Б.
Внутричерепное давление в условиях высокообъемной
гемофильтрации при тяжелом сепсисе

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Перепелица С. А., Сергунова В. А., Гудкова О. Е.
Состояние мембраны эритроцитов недоношенных
новорожденных в раннем неонатальном периоде

ОБЗОРЫ

Попугаев К. А., Савин И. А., Ошоров А. В.
Новые аспекты реаниматологии
в неврологии и нейрохирургии
Орлов Ю. П., Говорова Н. В.
Роль сукцинатов при критических состояниях

EDITORIAL

6 *Moroz V. V., Golubev A. M., Kuzovlev A. N., Shabanov A. K., Pisarev V. M.*
Clara Cell Protein (Club Cell Protein)
is a New Diagnostic Molecular Candidate Biomarker
in Nosocomial Pneumonia

INJURY

16 *Shabanov A.K., Bulava G.V., Androsova M.V., Kuzovlev A.N., Kislukhina E.V., Khubutia M.Sh.*
Role of Early Immune Replacement Therapy
in Reducing Lung Infectious Complications
in Severe Concomitant Injury

ACUTE LUNG INJURY

24 *Sabirov D. M., Mavlyan-Khodzhaev R. Sh., Akalaev R. N., Atakhanov Sh. E., Rosstalnaya A. L., Khaidarova S. E., Parpibaev F. O., Sultanov Kh. D.*
Ventilator-Induced Lung Injuries
(an Experimental Study)

**EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION
IN SEPSIS**

32 *Ushakova N. D., Shevchenko A. N., Chetverikov M. V., Zlatnik E. Yu., Zyкова T. A.*
Results of Using Selective Endotoxin Adsorption
in Cancer Patients with Sepsis
with Surgical Sepsis
39 *Berdnikov A. P., Goncharenko S. I., Musaeva T. S., Zabolotskikh I. B.*
Intracranial Pressure during High-Volume
Hemofiltration in Severe Sepsis

CRITICAL CONDITIONS IN NEONATOLOGY

46 *Perepelitsa S. A., Sergunova V. A., Gudkova O. E.*
The Red Blood Cell Membrane of Preterm Infants
in the Early Neonatal Period

REVIEWS

55 *Popugaev K. A., Savin I. A., Oshorov A. V.*
New Aspects of Resuscitation
in Neurology and Neurosurgery
65 *Orlov Yu. P., Govorova N. V.*
Role of Succinates in Critical Conditions

БЕЛОК КЛЕТОК КЛАРА (CLUB CELL PROTEIN) — НОВЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КАНДИДАТНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

В. В. Мороз¹, А. М. Голубев¹, А. Н. Кузовлев¹, А. К. Шабанов², В. М. Писарев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия
129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

Clara Cell Protein (Club Cell Protein) is a New Diagnostic Molecular Candidate Biomarker in Nosocomial Pneumonia

V. V. Moroz¹, A. M. Golubev¹, A. N. Kuzovlev¹, A. K. Shabanov², V. M. Pisarev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129010

Нозокомиальная пневмония (НП) остается актуальной проблемой реаниматологии. Значительными перспективами в отношении диагностики НП обладают молекулярные биомаркеры. *Цель исследования.* Оценить информативность содержания белка клеток Клара (Club Cell Protein, CCP) в плазме крови в качестве диагностического кандидатного молекулярного биомаркера при НП. *Материалы и методы.* Исследование было проведено в НИИ ОР РАМН в 2010–2013 гг. В исследование было включено 85 больных в соответствии с критериями включения и исключения, а также 30 доноров. Диагностика ОРДС и его стадий проводилась по критериям НИИ ОР РАМН. Измерение содержания белка клеток Клара (CCP) в плазме выполняли с помощью иммуноферментного метода Human Clara Cell Protein ELISA, RD191022200, BioVendor, США. Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета Statistica 7,0. Для определения чувствительности и специфичности CCP был проведен ROC-анализ. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. *Результаты.* Содержание CCP в плазме больных НП было в течение 1, 3, 5 и 7 суток исследования ниже, чем у больных без НП. Содержание CCP в плазме больных НП и больных без НП было в течение всех суток исследования выше, чем у здоровых доноров. Нами показано, что у больных, у которых НП была вызвана *Pseudomonas aeruginosa* (в ассоциации с другими возбудителями), содержание CCP в плазме крови в 1-е и 3-и сут. было значительно ниже, чем у больных без *Pseudomonas aeruginosa*. Содержание CCP в первые сутки исследования $\leq 17,5$ нг/мл обладает чувствительностью 86,5% и специфичностью 66,7% в отношении диагностики НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (площадь под кривой 0,74; 95% доверительный интервал 0,630–0,829; $p = 0,0001$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 81,8%, отрицательного результата — 74,1%. *Заключение.* Изучена динамика содержания в плазме крови больных нозокомиальной пневмонией белка клеток Клара. Показано, что белок клеток Клара информативен для диагностики нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* — содержание в плазме крови CCP в день диагностики нозокомиальной пневмонии $\leq 17,5$ нг/мл обладает чувствительностью 86,5% и специфичностью 66,7% в отношении диагностики НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. *Ключевые слова.* Нозокомиальная пневмония, биомаркер, белок клеток Клара, диагностика, сепсис.

Nosocomial pneumonia (NP) remains a relevant problem of resuscitation. Molecular biomarkers are significant promises for diagnosing NP. *Objective:* to estimate the informative value of the plasma levels of Clara cell protein (Club Cell Protein, CCP) as a diagnostic molecular candidate biomarker in NP. *Subjects and methods.* The investigation was conducted at the Research Institute of General Reanimatology (RIGR), Russian Academy of Medical Sciences (RAMS), in 2010–2013. It included 85 patients in accordance with the criteria of inclusion and exclusion and 30 donors. Acute respiratory distress syndrome and its stages were diagnosed using the criteria of RIGR, RAMS. Plasma Clara cell protein (CCP) levels were measured by the enzyme immunoassay Human Clara Cell Protein ELISA, RD191022200, BioVendor, USA. The findings were statistically analyzed using the package Statistica 7.0. ROC curve analysis was made to determine the sensitivity and specificity of CCP. The difference at $p < 0.05$ was considered significant. *Results.* On days 1, 3, 5, and 7 of the investigation,

Адрес для корреспонденции:

Кузовлев Артем Николаевич
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Kuzovlev Artem Nikolaevich
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

the plasma CCP levels in patients with NP were lower than in those without this disease. Within all these days, the plasma CCP concentrations in patients with and without NP were higher than in healthy donors. On days 1 and 3, the plasma content of CCP was much lower in patients in whom NP had been caused by *Pseudomonas aeruginosa* (in association with other pathogens) than in those with NP uncaused by *Pseudomonas aeruginosa*. Within the first 24 hours, the CCP level of ≤ 17.5 ng/ml had 86.5% sensitivity and 66.7% specificity in diagnosing *Pseudomonas aeruginosa*-induced NP (area under curve, 0.74; 95% confidence interval, 0.630–0.829; $p=0.0001$). The prognostic value of the positive and negative results of this test was 81.8 and 74.1%, respectively. **Conclusion.** The time course of changes in the plasma levels of Clara cell protein was studied in the patients with nosocomial pneumonia. Clara cell protein was shown to be of informative value in the diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa*-induced NP; on the day when nosocomial pneumonia was diagnosed, the plasma CCP level of ≤ 17.5 ng/ml had 86.5% sensitivity and 66.7% specificity in diagnosing *Pseudomonas aeruginosa*-induced NP. **Key words:** nosocomial pneumonia, biomarker, Clara cell protein, diagnosis, sepsis.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-6-14

Введение

Тяжелые инфекционные осложнения критических состояний, в частности нозокомиальная пневмония (НП), являются актуальными проблемами реаниматологии [1–3]. Нозокомиальная пневмония — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.), при исключении инфекций, которые имелись в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [4].

Нозокомиальная пневмония — самая частая нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии. Частота НП у хирургических больных составляет 6% после плановых хирургических вмешательств и 15% после экстренных. Атрибутивная летальность при НП достигает 30%. Летальность при НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* в ассоциации с другими возбудителями, составляет 40–68% [5–6].

Своевременная диагностика НП определяет результативность лечения данного тяжелого инфекционного осложнения. Имеющиеся в настоящее время клинические и инструментальные методы диагностики НП обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Значительным потенциалом в отношении ранней диагностики, мониторинга эффективности лечения и прогнозирования исходов НП обладают молекулярные биомаркеры [7–12].

Идеальный биомаркер должен быть включен в патогенез НП, обладать достаточной чувствительностью и специфичностью; важна также легкость забора материала и точность методики измерения. Биомаркер должен давать возможность диагностики НП раньше, чем будут доступны результаты микробиологических исследований. В качестве потенциальных биомаркеров при НП обсуждаются прокальцитонин, коцептин, растворимый триггерный рецептор миелоидных клеток первого типа, С-реактивный протеин, интерлейкин-1 β , ингибитор активатора плазминогена 1 типа, сурфактантные протеины и др.

Многочисленные исследования не подтвердили диагностической или прогностической значимости

Introduction

Severe infectious complications of critical states, e.g. nosocomial pneumonia (NP) present a significant problem [1–3]. Nosocomial pneumonia — is a disease which is characterized by infiltration on chest X-ray 48 hrs. after hospitalization plus clinical data confirming the infectious nature of these changes (new wave of fever, purulent mucus, leucocytosis etc), excluding infections in incubation period at the time of admission [4].

Nosocomial pneumonia is the most prevalent nosocomial infection in intensive care unit. Its incidence is 6% after elective surgery and 15% after emergency. Attributive mortality in NP is 30%. Mortality in NP caused by *Pseudomonas aeruginosa* is up to 40–68% [5–6].

Prompt diagnosis of NP determines the outcome. Current clinical and instrumental methods of NP diagnosis are of low sensitivity and specificity. Molecular biomarkers present a great outlook for the diagnosis, monitoring and prognostication of NP [7–12].

Ideal biomarker must be involved in the NP pathogenesis, present good sensitivity and specificity. Molecular biomarker should be informative before the obtaining of the results of microbiological tests. Procalcitonin, coceptin, soluble trigger receptor of myeloid cells type I, C-reactive protein, interleukin-1 β , inhibitor of plasminogen activator type I, surfactant protein were investigated as candidate biomarkers of NP.

The diagnostic informativity of sTREM-1 was not confirmed by the studies. Four large-scale studies of procalcitonin as a biomarker of NP were highly heterogenic in design. Procalcitonin sensitivity was 41–100%, specificity 97–100%. Procalcitonin is important to make a decision to stop the antibiotic therapy, but its use does not decrease the duration of hospital stay or mortality [8–12]. No reliable data on C-reactive protein exist [11–17]. None of the abovementioned biomarkers is specific for the pulmonary inflammation. Search of new molecular biomarkers of NP is of great importance.

The aim of investigation. To estimate the informativity of plasma Club Cell Protein (CCP) as a candidate molecular biomarker in NP.

Materials and Methods

This multicenter observation trial was performed at the V. A. Negovsky research institute of general reanimatology in

Характеристики групп и подгрупп больных на момент включения в исследование Patients characteristics

Parameters	Value of parameters in the groups and subgroups			
	PNEUMONIA		NO PNEUMONIA	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> –		
Number of patients (n)		46		39
	36 (78.2%)		10 (21.8%)	
Sex (male/female) (n)		36/10		35/4
	22/5		14/5	
Mean age (years, $M \pm \sigma$)		55.3 $\pm$ 15.1		56.1 $\pm$ 14.5
	55.3 $\pm$ 15.5		55.5 $\pm$ 14.3	
Nosologies (n)		peritonitis 55% pancreatitis 35% mediastinitis 10%		peritonitis 60% pancreatitis 32% mediastinitis 8%
APACHE II (scores, $M \pm \sigma$)		15.0 $\pm$ 4.1		14.4 $\pm$ 3.9
	16.0 $\pm$ 4.9		16.8 $\pm$ 9.1	
SOFA (scores, $M \pm \sigma$)		7.0 $\pm$ 2.6		5.5 $\pm$ 2.4 *
	6.7 $\pm$ 2.2		7.1 $\pm$ 2.7	
Duration of intensive care unit stay, days		16.8 $\pm$ 8.9		14.0 $\pm$ 7.9
	16.8 $\pm$ 8.1		16.5 $\pm$ 8.6	
30-days mortality (n)		7 (15%)		6 (15%)
	4 (8.6%)		3 (6.5%)	

Note (примечание). Parameters — показатели; value of parameters in the groups and subgroups — значение показателей в группах и подгруппах; number of patients (n) — число больных (n); sex (male/female) (n) — пол (мужчины/женщины) (n); mean age (year, $M \pm \sigma$) — средний возраст (лет, $M \pm \sigma$); nosologies (n) — нозологическая структура (n); APACHE II (scores, $M \pm \sigma$) — баллы по шкале APACHE II; SOFA (scores, $M \pm \sigma$) — баллы по шкале SOFA; duration of intensive care unit stay, days — длительность пребывания в отделении реаниматологии, сут.; 30-days mortality (n) — 30-дневная летальность (n); PNEUMONIA — пневмония; NO PNEUMONIA — нет пневмонии; peritonitis — перитонит; pancreatitis — панкреатит; mediastinitis — медиастенит. * — $P < 0.05$ reliable differences between groups, Newman-Keuls test (достоверность различий между группами).

sTREM-1 (растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках). Четыре крупных исследования по информативности прокальцитонина при НП крайне разнородны по выборкам больных и использованным методикам. Чувствительность прокальцитонина по данным этих исследований составила от 41 до 100%, специфичность 97–100%. Прокальцитонин информативен для принятия решения об отмене антибиотикотерапии при НП, но его использование не приводит к снижению продолжительности пребывания больного в стационаре или летальности [8–12]. Достоверных данных по С-реактивному протеину в качестве биомаркера при НП недостаточно [11–17]. Кроме того, ни один из вышеперечисленных биомаркеров не является специфичным для воспаления на территории легких. Актуальной является проблема поиска новых чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров при НП.

Цель исследования — оценить информативность содержания белка клеток Клара (Club Cell Protein, CCP) в плазме крови в качестве диагностического кандидатного молекулярного биомаркера при нозокомиальной пневмонии.

Материал и методы

Данное многоцентровое обсервационное исследование было проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в 2010–2013 гг. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями НИИОР РАМН. Больные были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения (см. таблицу).

2010–2013. The investigation was approved by the local ethical committee and was guided according to the Helsinki declaration, national and intitutet standards.

Inclusion and exclusion criteria and patients characteristics (Table):

Inclusion criteria: age 30–60 y.o.; severe septic complications (severe acute pancreatitis, peritonitis, mediastinitis), ventilated patient. Patients were enrolled on the day of NP diagnosis.

Exclusion criteria: APACHE II > 26; trauma; severe immune deficiency; contraindications for arterial catheterization; left ventricular insufficiency; pregnancy; simultaneous enrollment in other clinical trials.

Healthy donors were enrolled into the comparison group (Fig. 1). Eight ml of venous blood was performed in this group to assess the physiological level of biomarker. Patients were split into groups according to the NP diagnostic criteria. Nosocomial pneumonia was diagnosed according to the National criteria [4]. Figure 1 and Table 1 deal with patients characteristic.

Eight ml of venous blood was performed in enrolled patients on day 1, 3, 5 and 7. Blood was centrifuged for 10 min under 2000 rpm. Three-four ml of plasma was frozen under -20°C. Independent technicians measured CCP plasma concentration by means of Human Clara Cell Protein ELISA, RD191022200, BioVendor, USA).

Nosocomial pneumonia and sepsis was diagnosed in accordance with international, National and institute guidelines [18–19]. All patients were ventilated (Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, USA); SIMV and BiLevel modes), experienced step-by-step recruitment maneuvers, N-acetylcysteine (300 mg BID), restrictive fluid strategy and diuretics, specialized nutrition support. Nutrition was performed by means of adapted products, by enteral route through the nasogastric tube. Parenteral nutrition was used when required.

Patients of all groups were assessed by APACHE II, clinical signs, blood gases, ventral hemodynamics, total blood count and chest X-ray. Blood gases were analyzed by Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Germany). Total blood count was made by Advia 60 (Bayer, Germany) automatic analyzer. Central hemodynamics

Критерии включения: возраст 30–60 лет; хирургический больной с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями (панкреонекроз, перитонит, медиастинит), находящийся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Больных НП включали в исследование в день диагностики пневмонии.

Критерии исключения: тяжесть состояния по АРАСНЕ II>26 баллов или предполагаемый летальный исход в течение 24 ч; травмированные; тяжелый иммунодефицит; противопоказания к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение магистральных артерий, гипокоагуляция (АЧТВ > нормы в 2 раза, МНО > 2), тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$); недостаточность левого желудочка (клинические данные, оценка показателей объемной преднагрузки); беременность; параллельное участие в других клинических исследованиях.

В группу сравнения были отобраны здоровые доноры, давшие свое согласие на участие в данном исследовании (рис. 1; не страдают хроническими заболеваниями органов дыхания; не курят). В группе сравнения был выполнен однократный забор 8 мл венозной крови для исследования физиологического уровня кандидатных биомаркеров. Распределение больных по группам производилось в соответствии с диагностическими критериями НП. Диагностика НП производилась в соответствии с Национальными рекомендациями [4]. Характеристики больных в исследованных группах представлены на рис. 1 и в таблице. Анализ динамики содержания ССР в зависимости от наличия/отсутствия *Pseudomonas aeruginosa* в посевах мокроты проводился в соответствующих подгруппах больных группы «Пневмония» (рис. 1, таблица).

Для исследования содержания ССР выполняли забор 8 мл венозной крови в стандартные пробирки с этилендиаминтетраацетатом при включении в исследование, на 3-и, 5-е и 7-е сут. Кровь центрифугировали в течение 10 мин. со скоростью 2000 об/мин. Плазму крови в количестве 3–4 мл отделяли и замораживали в отдельных пробирках без консерванта при температуре -20°C . Измерение содержания ССР в образцах крови проводили независимые лаборанты, не владеющие информацией о больных, включенных в исследование. Содержание ССР измеряли иммуноферментным методом с помощью набора Human Clara Cell Protein ELISA, RD191022200, BioVendor, США).

Лечение НП и сепсиса проводилось в соответствии с международными, Национальными рекомендациями и научными разработками НИИ ОР РАМН [18–19]. У всех больных ОРДС применяли респираторную поддержку в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ (аппараты Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США), вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению), приемы «открытие легких» по пошаговой методике (по показаниям), N-ацетилцистеин (300 мг в/в 2 р/сут.), ограничение инфузий/трансфузий и диуретики (фуросемид — 800–1000 мг в/в в течение 24 ч.), специализированную нутритивную поддержку. Ранее энтеральное питание начинали у всех больных после стабилизации гемодинамики (в течение 6–8 ч. от поступления в отделение реаниматологии). Использовались специализированные смеси типа Пульмо в объеме 1,0–1,5 л/сут. + энтеральное питание, обогащенное омега-3 жирными кислотами (до 500 мл/сут., суммарно 2000–2500 ккал/сут.) + фармаконутриенты (глутамин 100 мл в/в 1 р/сут., омега-100 мл в/в 1 р/сут.). Энтеральное питание проводили через назогастральный зонд с использованием помп для энтерального питания. Несколько раз в сутки оценивали эффективность проводимой нутритивной поддержки путем оценки остаточного объема содержимого желудка. При невозможности полноценного обеспечения энергетических потребностей больного путем энтерального питания его комбинировали с парентеральным (формулы «три в одном»).

Больные всех групп были обследованы по следующему алгоритму (день включения в исследование, 3-и, 5-е и 7-е

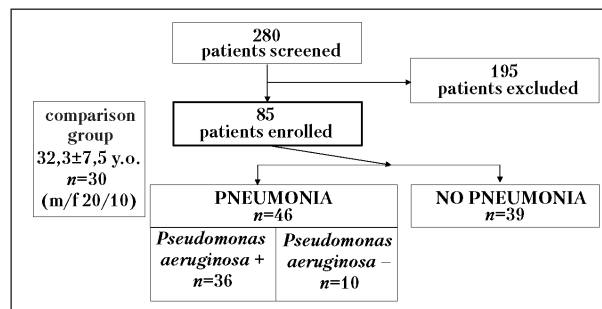


Рис. 1. Алгоритм включения больных в исследование.

Fig. 1. Patients enrollment in the study.

Note (примечание): patients screened — число обследованных больных; patients excluded — число исключенных из исследования больных; patients enrolled — число больных включенных в исследование; comparison group — группа сравнения (здоровые доноры); pneumonia — группа с пневмонией; no pneumonia — группа без пневмонии.

and pulmonary volumetric indexes were assessed by transpulmonary thermodilution by means of M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Germany). The arterial catheter was in place for not more than 10 days. Arterial line was flushed by heparin solution 1 U/ml. 15 ml of cold isotonic saline solution was used for the calibration. Three injections were done two times a day. The following indexes were recorded: heart rate, arterial/ systolic/ diastolic and mean blood pressure, central venous pressure, stroke volume, cardiac output, peripheral vascular resistance, global end-diastolic volume, intrathoracic volume, extravascular lung water and correspondent indexes.

Statistical analysis was performed by Statistica 7.0. Parametric methods were used (Newman-Keuls test); data were presented as median $\pm$ 25–75 IQR. ROC-analysis was used to assess sensitivity and specificity of candidate biomarker. $p < 0.05$ was considered significant.

Results and Discussion

There were no reliable differences between groups in main indexes, excluding CPIS (Fig. 2).

CCP in healthy donors. The CCP plasma content in healthy donors was 5,2 ng/ml (25–75 IQR 3.5–6.2 ng/ml). This CCP content represents the physiologic process of diffusion of CCP into the blood through the aeroheuristic barriers [20].

CCP in ARDS patients. There were no reliable differences in CCP between ARDS and no-ARDS groups. Therefore CCP is not informative as a biomarker of ARDS, but there are some data on it [21]. Taking into account the location of Club cells in lungs (not in the alveoli, but in the bronchiole) and their biological function (participation in inflammation and regeneration of bronchiolar epithelium, it is logical that CCP is more informative as a biomarker for NP, but not for ARDS. Surfactant proteins are of better perspective as ARDS molecular biomarkers [22–23].

CCP in NP patients. CCP plasma content was lower in all days in NP patients (Fig. 3), but it was higher than in healthy donors. There were also logical differences in CPIS scores (Fig. 2), body temperature on day 1 (38.5°C , 25–75 IQR 37.9 – 39.0°C vs. 38.0°C , 25–75

сут.): оценка по шкале APACHE II, физикальное обследование, оценка газов крови, центральной гемодинамики, общего анализа крови; рентгенография органов грудной клетки.

Анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови осуществляли на Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Германия). Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 60 (Bayer, Германия). Параметры центральной гемодинамики и индекс внесосудистой воды легких измеряли по методике транспульмональной термодилуции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Германия). Для осуществления инвазивного мониторинга производили пункцию и катетеризацию бедренной артерии (набор Pulsioath PV2015L20 + PiCCO Monitoring kit 5μV/V/mmHg PV8115). Длительность нахождения катетера в бедренной артерии не превышала 10 сут. Промывание артериальной линии проводили периодическими болюсами физиологического раствора с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. Перед первой калибровкой измеряли рост и вес больного с помощью кроватных электронных весов (Seca, Vogel&Halke, Германия). В качестве холодового индикатора использовали 15 мл физиологического раствора натрия хлорида $t^{\circ}\text{C}$. При калибровке прибора выполняли три последовательных холодовых термодилуции. Калибровку прибора проводили 2 раза в сут. или чаще при нестабильном состоянии больного. Измеряли следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое (АДсис), артериальное давление диастолическое (АДдиаст), артериальное давление среднее (АДср), центральное венозное давление (ЦВД), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), внесосудистая вода легких (ВСВЛ) и соответствующие индексированные показатели, индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС).

Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа (Newman-Keuls тест), данные были представлены в виде медианы $\pm$ 25–75 перцентилей (25–75 IQR). Для определения чувствительности и специфичности молекулярного кандидатного биомаркера был проведен ROC-анализ. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа основных клинико-лабораторных признаков достоверных различий между группами и подгруппами выявлено не было, за исключением ожидаемых различий по уровню баллов по шкале CPIS между группами больных (рис. 2).

Содержание белка клеток Клара (CCP) у здоровых доноров. Медиана содержания CCP в плазме крови здоровых доноров составила 5,2 нг/мл (25–75 IQR 3,5–6,2 нг/мл). Содержание CCP в плазме здоровых доноров отражает, вероятно, физиологический процесс проникновения данного вещества в кровь через аэрогематический барьер, которое описано в ряде исследований [20].

Содержание CCP у больных ОРДС. Достоверных различий по содержанию CCP в плазме крови между подгруппами больных «ОРДС» и «НЕТ ОРДС» выявлено не было. Таким образом, в исследованной выборке больных CCP неинформативен в качестве биомаркера ОРДС, несмотря на то, что по данным ряда

IQR 37.7–38.5°C), leukocytosis on day 1 (20.5/mcl, 25–75 IQR 15.9–23.4/mcl vs. 18.0/mcl, 25–75 IQR 15.0–21.7/mcl). There were no more differences between groups.

Club cells are non-ciliated, mucus non-producing cells located in terminal bronchiole. They compose 15–20% of epitheliocytes in human lungs and up to 90% in mice lungs. Club cells secrete some biologically active substances which takes part in epithelial reparation, mucus degradation, inflammation regulation, xenobiotics detoxication. Club Cell Protein is a 16 kDa protein which expresses in some small amounts in prostate, thyroid, breast, epiphysis and uterus. The function of CCP is still not completely revealed. It inhibits phospholipase A2 and macrophages and neutrophils chemotaxis, modulate the activity of interferon- γ and tumor necrosis factor α . Mice deficient in CCP present a higher degree of inflammatory response to bacterial and viral infection, but the bacterial killing remained unchanged. Some investigations showed that CCP limits pulmonary inflammation [24–27].

CCP plasma content is elevated in chronic pulmonary diseases due to the destruction of Club cells, but it is much more elevated in acute lung diseases. CCP is widely discussed as a candidate molecular biomarker in ARDS and in NP [21, 29]. There are some investigations with small amount of patients with controversial results on the informativity of CCP for NP diagnosis [27–30]. Vanspauwen M. Et al. [9] did not prove CCP to be a biomarker of ventilator-associated pneumonia. But the data of this study was obtained out of bronchoalveolar lavage which is not comparable with our data (plasma).

Taking into account the biological role of Club cells and CCP, its elevation in plasma of critically ill patients without NP is caused by the activation of local immune system, proliferation of Club cells and decrease of CCP synthesis [21, 24–28].

CCP and *Pseudomonas aeruginosa*. It was confirmed that in patients in whom NP was caused by *Pseudomonas aeruginosa* (in association) CCP on days 1 and 3 was reliably lower than in patients with no *Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 4).

ROC analysis (Fig. 5) confirmed a high diagnostic informativity of CCP in NP caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Club cell protein plasma content on the day of NP diagnosis ≤ 17.5 ng/ml presents a sensitivity 86.5% and specificity 66.7% for NP diagnosis (AUC 0.74; 95% confidence interval 0.630–0.829; $p=0.0001$). Positive predictive value was 81.8%, negative predictive value – 74.1%. This it was shown that Club cell protein is a sensitive and specific candidate molecular biomarker of NP caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

The investigated CCP decrease is caused not by the destruction of Club cells, but by the inhibition of its synthesis in Club cells. Our results are confirmed by some experimental studies which prove that *Pseudomonas aeruginosa* significantly inhibits the proximal part of CCP gene promoter in alveolocytes. This is mediated by

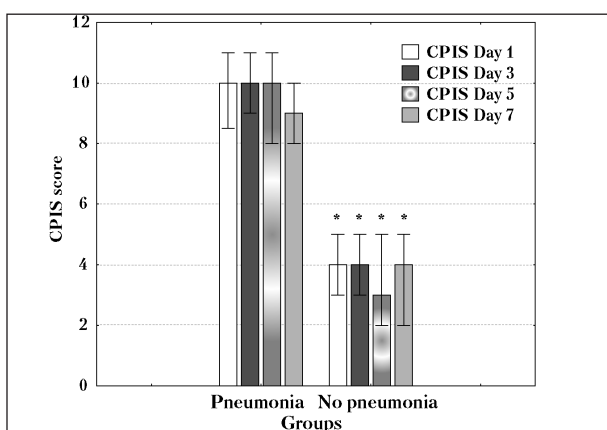


Рис. 2. Динамика баллов по шкале CPIS в группах больных.
Fig. 2. Dynamics of CPIS in group of patients.

Note (примечание): Clinical Pulmonary infection Score (CPIS) — шкала клинической оценки легочной инфекции. **Here and in fig. 3, 4 (здесь и на рис. 3, 4):** Pneumonia — пневмония; No pneumonia — нет пневмонии; groups — группы. * — reliability of differences between groups (достоверность различий между группами) (Newman-Keuls test, $P < 0.05$). Data are presented as median $\pm 25-75$ IQR (данные представлены в виде медианы $\pm 25-75$ перцентилей).

других исследований такая возможность существует [21]. Учитывая расположение клеток Клара в легких (бронхиола, а не альвеола), а также их биологическую функцию (участие в регуляции воспаления и регенерации бронхиального эпителия), логично предположить большую информативность ССР в отношении НП, а не ОРДС. Использование сурфактантных протеинов в качестве биомаркеров ОРДС обладает большим преимуществом по сравнению с белком клеток Клара, поскольку последний является более крупной молекулой, которая проникает в кровь на более поздних стадиях ОРДС, когда повреждение аэрогематического барьера больше и проницаемость выше [22–23].

Содержание ССР у больных нозокомиальной пневмонией. Содержание ССР в плазме больных НП было в течение 1, 3, 5 и 7 суток исследования ниже, чем у больных без НП (рис. 3). Содержание ССР в плазме больных НП и больных без НП было в течение всех суток исследования выше, чем у здоровых доноров (рис. 3). Также были зарегистрированы закономерные различия между группами больных по баллам по шкале CPIS (рис. 2), температуре в первые сутки исследования ($38,5^\circ\text{C}$, $25-75$ IQR $37,9-39,0^\circ\text{C}$ vs. $38,0^\circ\text{C}$, $25-75$ IQR $37,7-38,5^\circ\text{C}$), лейкоцитозу в первые сутки исследования ($20,5$ тыс./мкл, $25-75$ IQR $15,9-23,4$ тыс./мкл vs. $18,0$ тыс./мкл, $25-75$ IQR $15,0-21,7$ тыс./мкл). Различий по другим показателям зарегистрировано не было.

Клетки Клара представляют собой безреснитчатые клетки, не продуцирующие слизь, расположенные в терминальных бронхиолах. В легких человека они составляют 15–20% эпителиоцитов, в то время как в легких мышей — 70–90%. Клетки Клара секретируют ряд биологически активных веществ, которые участвуют в защите и репарации бронхиального эпителия, деградации слизи, регуляции воспаления, детоксикации ксенобиотиков. Белок клеток Клара (Club Cell Protein,

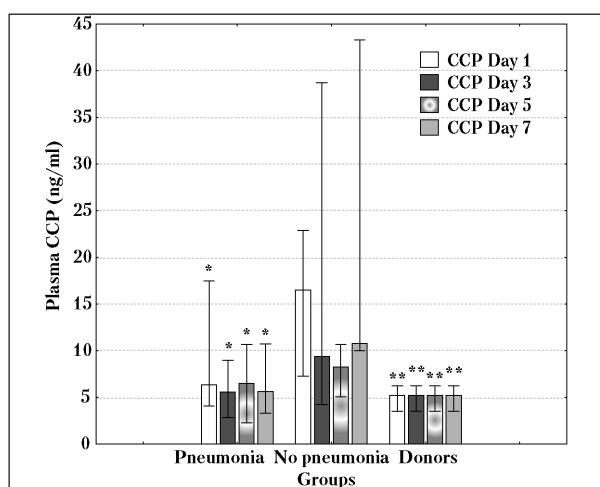


Рис. 3. Динамика содержания белка клеток Клара (ССР) в группах больных.
Fig. 3. CCP dynamics in groups of patients.

Note (примечание). Club Cell Protein (CCP) — белок клеток Клара (CCP); * — reliability of differences between groups «Pneumonia» and «No pneumonia» (достоверность различий между группами «Пневмония» и «Нет пневмонии») (Newman-Keuls test, $P < 0.05$). ** — reliability of differences in comparison to the controls (достоверность различий по сравнению с группой сравнения) (Newman-Keuls test, $p < 0,05$). Data are presented as median $\pm 25-75$ IQR (данные представлены в виде медианы $\pm 25-75$ перцентилей). **Here and in fig. 4 (здесь и на рис. 4):** donors — доноры; plasma — плазма; days — дни.

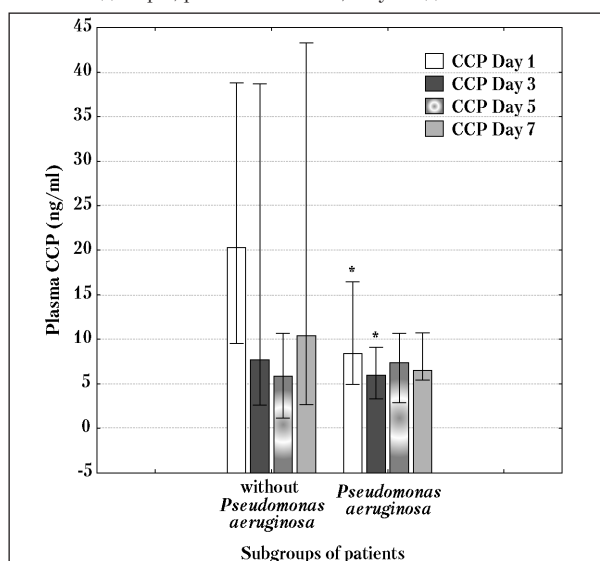


Рис. 4. Динамика содержания белка клеток Клара (ССР) в подгруппах больных в зависимости от характера возбудителя.
Fig. 4. CCP dynamics in subgroups of patients according to the type of microbe.

Note (примечание): subgroups of patients — подгруппы больных; * — reliable differences between groups (достоверность различий между группами) (Newman-Keuls test, $P < 0.05$). Data are presented as median $\pm 25-75$ IQR (данные представлены в виде медианы $\pm 25-75$ перцентилей).

pseudomonal tumour necrosis factor- α which is significantly elevated in plasma in pseudomonal infection. Harrod K. et al. showed that tumour necrosis factor- α neutralizing antibodies reverse this effect on CCP gene. Our investigation is the first clinical confirmation of these experimental data [31–33].

ССР) представляет собой протеин молекулярной массой 16 кДа. Белок клеток Клара также экспрессируется в незначительных количествах в простате, щитовидной железе, молочной железе, эпифизе, в беременной матке. В легких ССР является наиболее распространенным среди остальных протеинов внеклеточной жидкости. Функция белка клеток Клара до конца не ясна, но очевидно, что он играет важную роль в антиоксидантной и противовоспалительной защите легких. Его высвобождение ингибирует фосфолипазу A2 и хемотаксис макрофагов и нейтрофилов, модулирует активность интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа. В *in vivo* исследованиях было показано, что у мышей, дефицитных по ССР, выраженность воспалительного ответа на бактериальную и вирусную инфекцию была больше, но киллинг бактерий в легких не изменялся. В ряде работ показано, что ССР ограничивает степень выраженности воспалительной реакции в легких [24–27].

Содержание ССР в плазме крови снижено при хронических заболеваниях легких вследствие деструкции клеток Клара, но значительно повышено при острых заболеваниях легких. Белок клеток Клара широко обсуждается в качестве кандидатного биомаркера как при ОРДС, так и при НП [21, 29]. Имеются отдельные исследования на небольших гетерогенных выборках больных и с противоречивыми результатами относительно информативности ССР в диагностике НП [27–30]. В исследовании Vanspauwen M. и соавт. [9] не были получены доказательства достаточной чувствительности и специфичности ССР для диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии. Но при анализе результатов данного исследования необходимо принимать во внимание то, что авторы исследовали содержание ССР в бронхоальвеолярном лаваже, забор которого не может быть стандартизован, что снижает достоверность последующего иммунологического анализа. В нашем исследовании в качестве биоматериала была выбрана плазма крови.

Учитывая биологическую функцию клеток Клара и ССР, повышение содержания ССР в плазме крови больных в критических состояниях без НП связано, вероятно, с активацией местной иммунной системы легких, пролиферацией клеток Клара, а также усилением синтеза ССР [21, 24–28].

Содержание ССР в плазме крови и *Pseudomonas aeruginosa*. Нами показано, что у больных, у которых НП была вызвана *Pseudomonas aeruginosa* (в ассоциации с другими возбудителями), содержание ССР в плазме крови в 1-е и 3-и сутки было значительно ниже, чем у больных без *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 4).

В результате проведенного ROC-анализа (рис. 5) были получены данные о высокой диагностической информативности содержания ССР в плазме крови в отношении диагностики НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Содержание ССР в первые сутки исследования $\leq 17,5$ нг/мл обладает чувствительностью 86,5% и специфичностью 66,7% в отношении диагностики НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (площадь под кри-

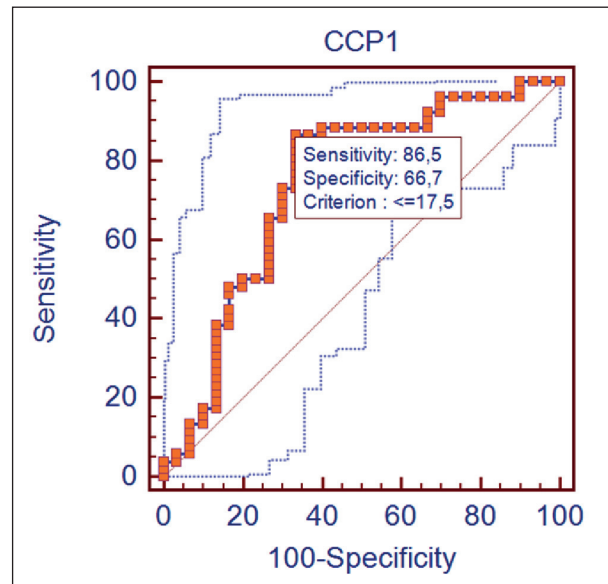


Рис. 5. Чувствительность и специфичность белка клеток Клара (ССР) в первые сутки исследования для диагностики нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Fig. 5. ROC analysis of clara cell protein (CCP) sensitivity and specificity in nosocomial pneumonia, caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

Note (примечание). Sensitivity — чувствительность; specificity — специфичность; CCP — белок клеток Клара.

Conclusion

Dynamics of Club cell protein in NP patients was investigated. It was shown that Club cell protein is a sensitive and specific candidate molecular biomarker of NP caused by *Pseudomonas aeruginosa* — Club cell protein plasma content on the day of NP diagnosis ≤ 17.5 ng/ml presents a sensitivity 86.5% and specificity 66.7% for NP diagnosis.

вой 0,74; 95% доверительный интервал 0,630–0,829; $p=0,0001$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 81,8%, отрицательного результата — 74,1%. Таким образом, впервые была показана информативность белка клеток Клара в качестве диагностического кандидатного молекулярного биомаркера нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Описанное снижение содержания ССР в плазме крови больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, связано не с деструкцией клеток Клара, а со снижением синтеза ССР в клетках Клара. Результаты нашего исследования подтверждаются данными ряда экспериментальных работ, в которых показано, что *Pseudomonas aeruginosa* выраженно угнетает экспрессию проксимальной части промотора гена ССР в альвеолоцитах. Угнетение активности промотора данного гена вызвано главным образом ФНО- α , секретируемым *Pseudomonas aeruginosa*. Известно, что инфекция легких, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, сопровождается значительным повышением содержания в плазме и мокроте ФНО- α , который в свою

очередь ингибирует синтез ССР в клетках Клара. В работе Harrod K. и соавт. показано, что нейтрализующие антитела против человеческого ФНО- α вызывают реверсию данного эффекта на промотор гена ССР. Наше исследование впервые подтвердило результаты данных экспериментальных исследований в клинике [31–33].

Выводы

Таким образом, изучена динамика содержания в плазме крови больных нозокомиальной пневмонией

белка клеток Клара. Впервые в данной категории больных показано, что белок клеток Клара информативен для диагностики нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* — содержание в плазме крови ССР в день диагностики нозокомиальной пневмонии $\leq 17,5$ нг/мл обладает чувствительностью 86,5% и специфичностью 66,7% в отношении диагностики НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Литература

1. Карпун Н.А., Мороз В.В., Климова Г.М., Акимкин В.Г., Журавлев А.Г., Колесник А.В. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (3): 100–104. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-100>
2. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
3. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смелая Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-5>
4. Чучалин А.Г. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.; 2009.
5. Fagon J.Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (1): 34–44. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-933672>. PMID: 16508880
6. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 782–787. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0030UP>. PMID: 20382801
7. Croce M.A. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome and differentiation from ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Surg.* 2000; 179 (2 Suppl 1): 26–29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00319-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00319-6). PMID: 10874108
8. Fagon J.Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): 130. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10050>. PMID: 21418551
9. Vanspauwen M.J., Linssen C.F., Bruggeman C.A., Jacobs J.A., Drent M., Bergmans D.C., van Mook W.N. Clara cell protein in bronchoalveolar lavage fluid: a predictor of ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care.* 2011; 15 (1): R14. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9418>. PMID: 21223571
10. Johnston P., McAuley D.F., O’Kane C.M. Novel pulmonary biomarkers in the diagnosis of VAP. *Thorax.* 2010; 65 (3): 190–192. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.127308>. PMID: 20335284
11. Luyt C.E., Combes A., Reynaud C., Hekimian G., Nieszkowska A., Tonnellier M., Aubry A., Trouillet J.L., Bernard M., Chastre J. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1434–1440. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1112-x>. PMID: 18421435
12. Tang H., Huang T., Jing J., Shen H., Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2009; 37 (6): 497–507. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-009-9034-2>. PMID: 19826761
13. Póvoa P., Coelho L., Almeida E., Fernandes A., Mealha R., Moreira P., Sabino H. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 804–812. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00071704>. PMID: 15863636
14. Duflo F., Debon R., Monneret G., Bienvenu J., Chassard D., Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 2002; 96 (1): 74–79. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200201000-00018>. PMID: 11753005
15. Gibot S., Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin. Med. Res.* 2004; 2 (3): 181–187. <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2.3.181>. PMID: 15931355
16. Determann R.M., Millo J.L., Gibot S., Korevaar J.C., Vroom M.B., van der Poll T., Garrard C.S., Schultz M.J. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of

References

1. Karpun N.A., Moroz V.V., Klimova G.M., Akimkin V.G., Zhuravlev A.G., Kolesnik A.V. Profilaktika nozokomialnykh infektsii dykhatelnykh putei. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (3): 100–104. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-100>. [In Russ.]
2. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
3. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G., Smelaya T.V. Diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-5>. [In Russ.]
4. Chuchalin A.G. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Natsionalnye rekomendatsii. [Adult-onset pneumonia. National guidelines]. Moscow; 2009. [In Russ.]
5. Fagon J.Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (1): 34–44. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-933672>. PMID: 16508880
6. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 782–787. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0030UP>. PMID: 20382801
7. Croce M.A. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome and differentiation from ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Surg.* 2000; 179 (2 Suppl 1): 26–29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00319-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00319-6). PMID: 10874108
8. Fagon J.Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): 130. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10050>. PMID: 21418551
9. Vanspauwen M.J., Linssen C.F., Bruggeman C.A., Jacobs J.A., Drent M., Bergmans D.C., van Mook W.N. Clara cell protein in bronchoalveolar lavage fluid: a predictor of ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care.* 2011; 15 (1): R14. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9418>. PMID: 21223571
10. Johnston P., McAuley D.F., O’Kane C.M. Novel pulmonary biomarkers in the diagnosis of VAP. *Thorax.* 2010; 65 (3): 190–192. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.127308>. PMID: 20335284
11. Luyt C.E., Combes A., Reynaud C., Hekimian G., Nieszkowska A., Tonnellier M., Aubry A., Trouillet J.L., Bernard M., Chastre J. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1434–1440. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1112-x>. PMID: 18421435
12. Tang H., Huang T., Jing J., Shen H., Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2009; 37 (6): 497–507. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-009-9034-2>. PMID: 19826761
13. Póvoa P., Coelho L., Almeida E., Fernandes A., Mealha R., Moreira P., Sabino H. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 804–812. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00071704>. PMID: 15863636
14. Duflo F., Debon R., Monneret G., Bienvenu J., Chassard D., Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 2002; 96 (1): 74–79. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200201000-00018>. PMID: 11753005
15. Gibot S., Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin. Med. Res.* 2004; 2 (3): 181–187. <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2.3.181>. PMID: 15931355

Editorial

- ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (11): 1495–1500. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2818-7>. PMID: 16195904
17. Oppert M., Reinicke A., Müller C., Barckow D., Frei U., Eckardt K. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2002; 53 (2): 167–170. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00008-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00008-4). PMID: 12009220
 18. Мороз В.В. (ред.). Острый респираторный дистресс-синдром: классификация, диагностика, дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие. М.: НИИОР РАМН; 2013: 99.
 19. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
 20. Bernard A., Marchandise F.X., Depelchin S., Lauwerys R., Sibille Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (10): 1231–1238. PMID: 1486970
 21. Kropski J.A., Fremont R.D., Calfee C.S., Ware L.B. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest.* 2009; 135 (6): 1440–1447. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2465>. PMID: 19188556
 22. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (4): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11>
 23. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок A (SP-A) — прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
 24. Harrod K.S., Mounday A.D., Stripp B.R., Whitsett J.A. Clara cell secretory protein decreases lung inflammation after acute virus infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1998; 275 (5 Pt 1): L924–L930. PMID: 9815110
 25. Yao X.L., Levine S.J., Cowan M.J., Logun C., Shelhamer J.H. Tumor necrosis factor- α stimulates human Clara cell secretory protein production by human airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 19 (4): 629–635. PMID: 9761760
 26. Johnston C.J., Mango G.W., Finkelstein J.N., Stripp B.R. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17 (2): 147–155. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.17.2.2676>. PMID: 9271302
 27. Lakind J.S., Holgate S.T., Ownby D.R., Mansur A.H., Helms P.J., Pyatt D., Hays S.M. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers.* 2007; 12 (5): 445–467. <http://dx.doi.org/10.1080/13547500701359327>. PMID: 17701745
 28. Broekaert F., Clippe A., Knoop B., Hermans C., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 923: 68–77. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05520.x>. PMID: 11193780
 29. Determann R., Millo J., Waddy S., Lutter R., Garrard C., Schultz M. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 49. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-49>. PMID: 19958527
 30. Cowan M., Huang X., Yao X.L., Shelhamer J.H. Tumor necrosis factor α stimulation of human Clara cell secretory protein production by human airway epithelial cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 923: 193–201. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05530.x>. PMID: 11193757
 31. Harrod K., Mounday A., Whitsett J. Adenoviral E3–14.7K protein in LPS-induced lung inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278 (4): L631–L639. PMID: 10749739
 32. Hayashida S., Harrod K., Whitsett J. Regulation and function of CCSP during pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection *in vivo*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 279 (3): L452–L459. PMID: 10956619
 33. Harrod K.S., Jaramillo R.J. *Pseudomonas aeruginosa* and tumor necrosis factor- α attenuate Clara cell secretory protein promoter function. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (2): 216–223. PMID: 11804873
 16. Determann R.M., Millo J.L., Gibot S., Korevaar J.C., Vroom M.B., van der Poll T., Garrard C.S., Schultz M.J. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (11): 1495–1500. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2818-7>. PMID: 16195904
 17. Oppert M., Reinicke A., Müller C., Barckow D., Frei U., Eckardt K. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2002; 53 (2): 167–170. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(02\)00008-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(02)00008-4). PMID: 12009220
 18. Moroz V.V. (red.). Ostryi respiratornyi distress-sindrom: klassifikatsiya, diagnostika, differentsirovannoe lechenie. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Acute respiratory distress syndrome: Classification, diagnosis, differentiated treatment. Guidance manual]. Moscow: NIOR RAMN; 2013: 99. [In Russ.]
 19. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
 20. Bernard A., Marchandise F.X., Depelchin S., Lauwerys R., Sibille Y. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (10): 1231–1238. PMID: 1486970
 21. Kropski J.A., Fremont R.D., Calfee C.S., Ware L.B. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest.* 2009; 135 (6): 1440–1447. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2465>. PMID: 19188556
 22. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein D – biomarker ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Surfactant protein D is a biomarker of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11>. [In Russ.]
 23. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein A (SP-A) – prognostichesky molekulyarnyi biomarker pri ostrom respiratornom distress-sindrome. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Surfactant protein A (SP-A) is a prognostic molecular biomarker in acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>. [In Russ.]
 24. Harrod K.S., Mounday A.D., Stripp B.R., Whitsett J.A. Clara cell secretory protein decreases lung inflammation after acute virus infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1998; 275 (5 Pt 1): L924–L930. PMID: 9815110
 25. Yao X.L., Levine S.J., Cowan M.J., Logun C., Shelhamer J.H. Tumor necrosis factor- α stimulates human Clara cell secretory protein production by human airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 19 (4): 629–635. PMID: 9761760
 26. Johnston C.J., Mango G.W., Finkelstein J.N., Stripp B.R. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17 (2): 147–155. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.17.2.2676>. PMID: 9271302
 27. Lakind J.S., Holgate S.T., Ownby D.R., Mansur A.H., Helms P.J., Pyatt D., Hays S.M. A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers.* 2007; 12 (5): 445–467. <http://dx.doi.org/10.1080/13547500701359327>. PMID: 17701745
 28. Broekaert F., Clippe A., Knoop B., Hermans C., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 923: 68–77. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05520.x>. PMID: 11193780
 29. Determann R., Millo J., Waddy S., Lutter R., Garrard C., Schultz M. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 49. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-49>. PMID: 19958527
 30. Cowan M., Huang X., Yao X.L., Shelhamer J.H. Tumor necrosis factor α stimulation of human Clara cell secretory protein production by human airway epithelial cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 923: 193–201. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05530.x>. PMID: 11193757
 31. Harrod K., Mounday A., Whitsett J. Adenoviral E3–14.7K protein in LPS-induced lung inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278 (4): L631–L639. PMID: 10749739
 32. Hayashida S., Harrod K., Whitsett J. Regulation and function of CCSP during pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection *in vivo*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 279 (3): L452–L459. PMID: 10956619
 33. Harrod K.S., Jaramillo R.J. *Pseudomonas aeruginosa* and tumor necrosis factor- α attenuate Clara cell secretory protein promoter function. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26 (2): 216–223. PMID: 11804873

Поступила 02.06.14

Submitted 02.06.14

РОЛЬ РАННЕЙ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

А. К. Шабанов¹, Г. В. Булава¹, М. В. Андросова¹,
А. Н. Кузовлев², Е. В. Кислухина¹, М. Ш. Хубутия¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия
129010 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031 Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Role of Early Immune Replacement Therapy in Reducing the Rate of Nosocomial Pneumonia in Severe Polytrauma

A. K. Shabanov¹, G. V. Bulava¹, M. V. Androsova¹, A. N. Kuzovlev², E. V. Kislukhina¹, M. Sh. Khubutia¹

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129010

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka, Build. 2, Moscow 107031

Цель исследования. Оценка эффективности ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ). **Материал и методы.** Исследованы 225 пострадавших в возрасте $35,5 \pm 14,1$ лет с ТСТ (ISS > 30 баллов), из которых 158 случаев развития нозокомиальной пневмонии. В зависимости от применения ранней иммунозаместительной терапии (РИЗТ) донорским иммуноглобулином IgG (ежедневно в течение первых трех суток) больные были разделены на две группы: 1-я ($n=126$), в которой стандартное интенсивное лечение дополняли РИЗТ; 2-я ($n=99$) – без РИЗТ. Иммунологическое исследование выполняли в 1–3–6–9 сутки после травмы. Определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов основных популяций: (CD3⁺) – Т-лимфоцитов и (CD19⁺) – В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток: (CD4⁺) Т-хелперов и (CD8⁺) Т-цитотоксических лимфоцитов, концентрацию иммуноглобулинов класса А, G, M (IgA, IgG, IgM); поглотительную и бактерицидную активность нейтрофилов; содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (больших (БЦИК), средних (СЦИК) и мелких (МЦИК)), а также концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). В обеих группах анализировали частоту развития нозокомиальной пневмонии и сепсиса, исход травмы. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что применение РИЗТ у пострадавших 1 группы привело к уменьшению числа больных с длительностью ИВЛ более трех суток на 27,6%, снизило частоту развития пневмонии в ранние сроки и сепсиса на 24,3 и 5,2% соответственно; сократило продолжительность пребывания в отделении реанимации с 20,2 до 12,5 суток, а летальность на 12,1% уменьшилась. **Заключение.** Применение ранней иммунозаместительной терапии при лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой позволило сократить длительность ИВЛ и частоту развития нозокомиальной пневмонии, что, в свою очередь, снизило летальность в исследованных группах. **Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, нозокомиальная пневмония, ранняя иммунозаместительная терапия, инфекционные осложнения, иммунный дисбаланс, прокальцитонин, ISS, ИВЛ, летальность.

Objective: to evaluate the efficiency of early immune replacement therapy (EIRT) in patients with severe polytrauma (SCI). **Subjects and methods.** Two hundred and twenty-five victims aged 35.5 ± 14.1 years with SCI (ISS > 30 scores), including 158 cases of nosocomial pneumonia, were examined. According to the use of EIRT with donor immunoglobulin (IgG) (daily within the first three days), the patients were divided into two groups: 1) standard intensive treatment was added by EIRT ($n=126$) and 2) that without EIRT ($n=99$). Immunological examination was performed on days 1, 3, 6, and 9 after injury. The investigators determined the relative and absolute counts of major lymphocyte populations: T (CD3⁺) and B (CD19⁺) lymphocytes, those of T cell populations: (CD4⁺) helper T cells and (CD8⁺) cytotoxic T lymphocytes, the concentrations of the immunoglobulins A, O, and M classes (IgA, IgG and IgM), neutrophil absorptive and bactericidal activities, and the serum levels of large, middle, and small circulating immune complexes, C-reactive protein, and procalcitonin. The incidence of nosocomial pneumonia and sepsis and the outcome of injury were analyzed in both groups. **Results.** The performed investigation indicated that EIRT in Group 1 victims resulted in a 27.6% decline in the number of patients who

Адрес для корреспонденции:

Шабанов Аслан Курбанович
E-mail: aslan_s@mail.ru

Correspondence to:

Shabanov Aslan Kurbanovich
E-mail: aslan_s@mail.ru

had received mechanical ventilation (MV) for more than 3 days and reduced the rate of early-onset pneumonia and sepsis by 24.3 and 5.2%, respectively, and the intensive care unit length of stay from 20.2 to 12.5 days, mortality rates by 12.1%, and deaths by 1%. **Conclusion.** EIRT used to treat victims with SCI could decrease the duration of MV and the incidence of nosocomial pneumonia, which in turn reduced mortality rates in the examined groups. **Key words:** severe concomitant injury, nosocomial pneumonia, early immune replacement therapy, infectious complications, immune imbalance, procalcitonin, ISS, mechanical ventilation, mortality.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-15-23

Нозокомиальная пневмония — одно из частых инфекционных осложнений критических состояний [1–3].

Пострадавшие с тяжестью повреждений по шкале ISS ≥ 30 баллов и объемом острой кровопотери ≥ 2000 мл относятся к группе высокого риска развития инфекционных легочных осложнений (ИЛО), которые регистрируется у 65–90% пациентов этой категории. При этом основной причиной смерти в 50–70% случаев являются именно ИЛО [4–6]. В общей структуре всех инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) в отделениях реанимации первое место занимают нозокомиальная пневмония и гнойный трахеобронхит [7–8].

Иммунная система — это сложная многокомпонентная система, основной функцией которой является не только обеспечение защиты от внедрившихся в организм инфекционных агентов, но и уничтожение поврежденных и измененных собственных белковых структур, которые возникают в процессе нормальной жизнедеятельности организма, и в увеличенных количествах — при травмах. Иммунная система играет также основную эффекторную роль в реализации системного воспалительного ответа на тяжелую травму. Поэтому особенности иммунных нарушений на ранних этапах травматической болезни в зависимости от тяжести повреждений и объема перенесенной острой кровопотери у пострадавших с ТСТ представляют особый интерес для медицины критических состояний [9].

Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты значительные успехи в теоретической иммунологии и врачи-иммунологи располагают большим набором информативных методик, надо признать, что еще мало сведений как о функционировании иммунной системы в целом, так и изменениях в различных ее звеньях при критических состояниях организма [10].

На сегодняшний день имеются только единичные работы, посвященные иммунной недостаточности при массивной кровопотере и оценке эффективности ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших с открытыми ранениями [11].

Отсутствуют работы по обоснованию проведения ранней иммунозаместительной терапии у пострадавших на ранних этапах травматической болезни, и оценке ее влияния на развитие ИЛО и параметры иммунной системы. До настоящего времени этот метод иммунотерапии не является общепринятым компонентом лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Цель работы — оценка эффективности ранней иммунозаместительной терапии в уменьшении числа инфекционных легочных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Nosocomial pneumonia — one of the most frequent infectious complications of critical states [1–3].

Patients with the severity of injuries on a scale ISS ≥ 30 points and the amount of acute blood loss ≥ 2000 ml are at high risk of infectious pulmonary complications (IPC), the frequency of which is recorded in 65–90% of patients in this group. IPC is considered as a main cause of death in intensive care units (ICU) in 50–70% of patients [4–6].

The nosocomial pneumonia and purulent tracheobronchitis are at the first place within the overall structure of infectious complications in patients with severe polytrauma in ICU [7, 8].

The immune system is considered as a vital system of the body, the main function of which is not only to protect against invading infectious agents, but also to destruct altered their own molecular structures, which arise during the normal functioning of the body — the process that might be increased in injury. The immune system also plays a main effector role in the implementation of a systemic inflammatory responses to serious injury. Therefore, immune disorders are of particular interest to critical care medicine particularly in patients with early stages of traumatic disease, severedamage and acute blood loss due [9].

Despite the fact that there is a considerable progress in immunology and a large set of informative technologies have been developed, the changes in various links of immunological parameters to mechanisms of developing critical illness is still far from clarification [10]. To date, there are only a few studies devoted to immune deficiencies due to massive blood loss, and the assessment of the effectiveness of early immune therapy in patients with open wounds has not been developed [11]. In addition, there are no studies describing the effects of early immune therapies in patients with early stages of traumatic disease and evaluation of impact of trauma on the development of IPC and status of the immune system. Moreover, immunotherapies are not generally accepted component of intensive treatment of patients with severe polytrauma.

The aim of study was to evaluate the efficacy of early immune therapy in reducing the number of IPC in patients with severe polytrauma.

Materials and Methods

The study included 225 patients with severe polytrauma (ISS ≥ 30 points), who were treated in the ICU of the N. V. Sklifosofskiy Institute of Emergency Care in 2009–2014. Patients who died within 12 hours after the injury, patients with combined trauma, injuries of hollow organs, massive crushing of soft tissue and purulent-septic focus of extrapulmonary localization, formed in the early stages were excluded from the study.

The course of traumatic disease in 158 patients was complicated by nosocomial pneumonia including a divisional group of

Таблица 1. Характеристика групп пострадавших, в зависимости от ранней иммунотерапии
Table 1. Groups, depending on the treatment of early immune therapy

Parameters	Value of parameters in the groups	
	with early immune therapy	without early immune therapy
Number of patients, <i>n</i>	126	99
Men, <i>n</i> (%)	93 (73.8%)	71 (71.7%)
Women, <i>n</i> (%)	33 (26.2%)	28 (28.3%)
Average age (years)	36.2±14.4	35.7±14.4
Scores on a scale of ISS	41.7±8.9	42.0±8.5
Blood loss (ml.)	3208±1252	2811±1084

Note (примечание): parameters — исследованные признаки; number of patients — количество пациентов в группах, *n*; men, *n* (%) — мужчины; women, *n* (%) — женщины; average age (years) — средний возраст (лет); scores on a scale of ISS — баллы по шкале ISS; blood loss (ml.) — кровопотеря (мл); value of parameters in the groups — значение показателей в группах; with early immune therapy — группа с ранней иммунозаместительной терапией; without early immune therapy — группа без ранней иммунозаместительной терапии.

Материал и методы

В исследование включены 225 (164 мужчины и 61 женщина в возрасте 35,5±14,1 лет) пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ISS≥30 баллов), которые находились на лечении в отделении реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в 2009—2014 гг. В исследование не включали пострадавших, умерших в течение 12 часов с момента травмы, пострадавших с комбинированной травмой, с повреждениями полых органов, с массивными разрывами мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. В дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) пострадали 137 (60,9%) пациентов, при падении с высоты — 51 (22,7%); поездная травма была у 18 (8%) пострадавших, бытовая — у 10 (4,4%) и производственная — у 5 (2,2%); в 4 (1,8%) наблюдениях механизм травмы был неизвестен. У одного и того же пострадавшего отмечали сочетание травм нескольких анатомических областей тела, причем у 24 (44,4%) пострадавших — сочетание травм 4-х и более анатомических областей тела. Средний балл тяжести травмы по шкале ISS оценивался в 41,9±8,7 баллов. Объем кровопотери составил 3033±1197 мл. ИВЛ продолжительностью до 1 суток проводили у 54 (24%) пострадавших, до 2 суток — у 12 (5,3%), до 3 суток — у 16 (7,1%) и свыше 3 суток — у 122 (54,2%). Неинвазивную вентиляцию легких использовали у 10 (4,4%) пациентов; в 11 (4,9%) наблюдениях показаний к ИВЛ не было.

Течение травматической болезни у 158 пациентов осложнилось нозокомиальной пневмонией, среди которых выделена отдельная группа — 14 пострадавших, у которых на фоне тяжелой абсцедирующей пневмонии произошла генерализация процесса, и развился тяжелый сепсис. Диагностику нозокомиальной пневмонии проводили с использованием критериев, изложенных в Российских национальных рекомендациях: «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [12]. Нозокомиальную пневмонию диагностировали на 3—5 сутки после травмы. Основными возбудителями пневмонии у больных на ИВЛ являлись грамотрицательные бактерии — 86,4%. Среди них преобладали *Acinetobacter* sp. (30,5%), *K.pneumoniae* (22,0%), *V.cepacia* (13,2%) и *P.aeruginosa* (10,2%). Оставшиеся 10,5% грамотрицательных бактерий — другие энтеробактерии. Золотистый стафилококк встречался в 11,9% и дрож. грибы рода *Candida* — в 1,7% случаев. Диагноз сепсиса выставляли в соответствии с международными критериями [13].

При поступлении пострадавших случайным образом (метод конвертов) разделили на 2 группы: 1-я (*n*=126), в которой стандартное интенсивное лечение дополняли ранней иммунозаместительной терапией (РИЗТ); 2-я (*n*=99), в которой интенсивное лечение проводили в полном объеме, но без РИЗТ.

Группы не различались по демографическим показателям, тяжести травмы и объему кровопотери (табл. 1), а также по количеству пациентов с травмой головы и груди. РИЗТ проводили путем внутривенного вливания донорского иммуноглобулина IgG в дозе 150—200 мл ежедневно

14 patients with generalization of the acute pneumonia and who developed severe sepsis. Diagnosis of nosocomial pneumonia was carried out using the criteria set out in the Russian national recommendations, «Nosocomial pneumonia in adults» [12]. Nosocomial pneumonia diagnosed by 3—5 days after injury. The diagnosis of sepsis was exhibited in accordance with the international criteria [13].

Immunological evaluation was performed in 1—3 days and 6—9 days after injury and included determining the relative and absolute number of lymphocyte populations: CD3⁺-T lymphocytes, CD19⁺ B-lymphocytes, helper CD4⁺ T cells, cytotoxic CD8⁺ T cells. The immunoregulatory index (IRI) evaluated as a ratio of CD4⁺ T cells to CD8⁺ T cells and concentration of immunoglobulins A, G, M (IgA, IgG, IgM) were determined. The absorption activity of neutrophils and bactericidal activity (oxygen metabolism) were determined by a latex test and spontaneous and stimulated NBT test (nitroblue tetrazolium) (sp.NBT and ind.NBT), correspondingly. Coefficient of activation (CA), reflecting reserve bactericidal capacity of phagocytes (ind.NBT/sp.NBT) was computed based on obtained results for each sample. The profile of serum circulating immune complexes included three parameters: high (BTSIK), medium (STSİK) and small (MTSİK) determined by precipitation with polyethylene glycol, as well as the Concentration of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were determined by routine clinical commercially available tests.

Early immune therapy included donor immunoglobulin for intravenous infusion (Nnormal Immunoglobulin for injections, Mikrogen, Moscow, Russia) at a dose of 150—200 ml (7,5—10 g IgG) daily for the first three days. Depending on the treatment, all patients were divided into two groups: I group, with 126 patients received standard intensive treatment, which was supplemented by intravenous administration of immunoglobulin on the first 12 hours of injury, and group II, with 99 patients who received standard intensive treatment without immune therapy (Table 1). Immunological criteria for evaluation included 9 immune status parameters with proven diagnostic value varying during the aseptic and bacterial inflammations: total leukocytes count, relative amount of lymphocytes including subsets of T-cells, latex test, sp.NBT/ind.NBT tests, concentrations of IgA, IgG, IgM. Our previous studies identified ranges of variation of these parameters in 1—3 days in patients with a smooth flow of post-traumatic period, which allowed them to be considered as an adequate responses of the immune system to damaging factors [14, 15].

The results were statistically processed using the package «SPSS 11.5». In characterizing the random variables, we pointed out the average (*M*) of random variables, standard deviation (*σ*) and the sample size (*n*). For comparison of quantitative data non-parametric Mann-Whitney U was employed due to character of distribution of variables. The statistical significance of differences between groups was tested using Chi-square test for contingency tables (2×2) [16 17].

Таблица 2. Влияние ранней иммунотерапии на развитие инфекционных осложнений и исходы
Table 2. Influence of early immunotherapy on the development of infectious complications and outcomes

Parameters	Value of parameters in the groups			
	I	II	χ^2	P
Number of patients in group, <i>n</i>	126	99		
Mechanical ventilation over 3 days, <i>n</i> (%)	53 (42.1%)*	69 (69.7%)*	17.055	0.000
Pneumonia, <i>n</i> (%)	75 (59.5%)*	83 (83.8%)*	15.674	0.000
Sepsis, <i>n</i> (%)	5 (3.9%)	9 (9.1%)	2.493	0.114
Died, <i>n</i> (mortality %)	14 (11.1%)*	23 (23.2%)*	5.928	0.015
Average hospital stay	12,5 [#]	20,2 [#]		

Note (примечание). Parameters — показатели; number of patients in group, *n* — количество больных в группах, *n*; Mechanical ventilation over 3 days, *n* (%) — с ИВЛ свыше 3 суток; pneumonia, *n* (%) — пневмония; sepsis, *n* (%) — сепсис; died, *n* (mortality %) — умерло (смертность %); Average hospital stay — длительность пребывания в ОРИТ; value of parameters in the groups — значение показателей в группах. * — the differences were significant between groups by chi-square test for contingency tables (2×2) различия достоверны между группами по критерию χ^2 ; [#] — the differences between the two groups were significant by Mann-Whitney test, *P* < 0.05 — различия между двумя группами были значимыми по критерию Манн-Уитни.

в течение первых трех суток, начиная с первых 12 часов от момента травмы.

Иммунологическое исследование выполняли в 1–3 и 6–9-е сутки после травмы. Определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов основных популяций: (CD3⁺) — Т-лимфоцитов и (CD19⁺) — В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток: (CD4⁺) Т-хелперов и (CD8⁺) Т-цитотоксических лимфоцитов с расчетом иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ (ИРИ), концентрации иммуноглобулинов классов А, С, М (IgA, IgG, IgM). Исследовали также поглотительную активность нейтрофилов с помощью латекс-теста и бактерицидную активность (кислородный метаболизм) — с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (сп.НСТ и инд.НСТ) с расчетом коэффициента активации (КА), отражающего резервной бактерицидной потенциал фагоцитирующих клеток (инд.НСТ/ сп.НСТ). Определяли содержание в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов трех величин: больших (БЦИК), средних (СЦИК) и мелких (МЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем, а также концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ).

В качестве иммунологических критериев для оценки характера иммунного ответа в 1–3 сутки после травмы были выбраны 9 интегральных параметров иммунного статуса, изменяющихся в ходе развития асептического и бактериального воспаления, и имеющих доказанную диагностическую значимость: общее количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, в том числе Т- В-клеток, латекс, сп.НСТ и инд.НСТ-тесты, концентрация IgA, IgG, IgM. Нашими предыдущими исследованиями определены диапазоны изменений этих параметров в 1–3 сутки у пострадавших с гладким течением посттравматического периода, что позволило их считать отражением адекватного ответа иммунной системы на комплексное действие повреждающих факторов [14, 15].

Полученные результаты были обработаны методами математической статистики с использованием пакета «SPSS 11.5». При характеристике случайных величин, указывали математическое ожидание (*M*) случайной величины ($\pm$) α (стандартное отклонение) и объем выборки *n*. Для сравнения количественных данных использовался непараметрический критерий U Манна-Уитни. Статистическая значимость связи признаков в группах проверяли с помощью хи-квадрата Пирсона для таблиц сопряженности (2×2) [16, 17].

Результаты и обсуждение

Ранняя иммунозаместительная терапия оказалась эффективной лечебно-профилактической мерой. В 1-й группе пострадавших (табл. 2) было меньше наблюдений с продолжительностью ИВЛ более 3 сут., а также были ниже частота развития пневмонии и ле-

Results and Discussion

Majority of patients (78.6%) with the severity of damage on a scale ISS ≥ 30 points and the amount of acute blood loss ≥ 2000 ml from the first day of the injury experienced of a disbalance of cellular and humoral immune system parameters with a marked decrease of immunoglobulins level that was the most significant for IgG. The analysis of the dynamics of immune system parameters was performed in post-traumatic period. The duration of mechanical ventilation, incidence of infectious pulmonary complications, and outcomes were considered. Table 2 describes two groups that included patients of comparable age, sex, severity of damage assessment point on the scale of ISS, and the volume of acute blood loss. Comparative analysis shows significant differences between patients with standard therapy and immune therapy initiated on the first day after the injury and with distinct in durations of mechanical ventilation and infectious pulmonary and septic complications average value of bed-day stay in the ICU and mortality (Table 2),

In group I there were 53 patients (42.1%), who carried out the mechanical ventilation for more than three days, whereas group II included more patients (69 patients, or 69.7%). In group I, pneumonia 75 patients (59.5%) developed pneumonia, 5 (3.9%) developed sepsis, whereas in the comparison group 83 patients (83.8%) developed pneumonia and 9 patients (9.1%) developed sepsis. Fourteen patients of the I group died (11.1%) and 23 (23.2%) patients died in group II.

Comparative analysis of the dynamics of immunological parameters showed significant differences between groups depending on the ongoing immunotherapy. Figure 1 demonstrates changes in the concentration of IgA, IgM, IgG during the observation period in both groups.

As can be seen from the data presented in Fig. 1, changes in the concentration of immunoglobulin depended on the ongoing immunotherapy. By 6–9 days patients of group I demonstrated significant (*p* < 0.05) increase in the concentration of immunoglobulin of all classes, while patients in group II experienced significant decrease in IgG concentration (*p* < 0.05).

Fig. 1, *b* shows the changes in total number of leukocytes and relative amount of lymphocytes influenced sub-

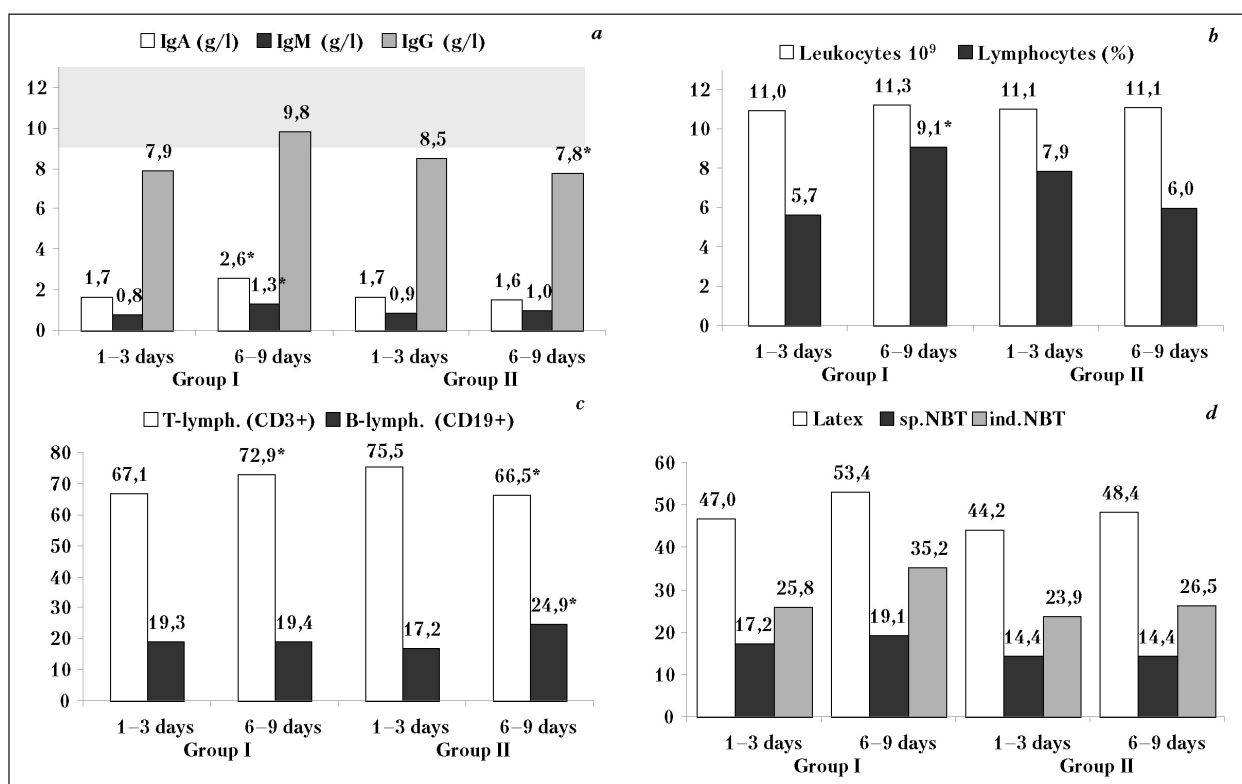


Рис. 1. Динамика параметров иммунограммы уровня у пострадавших в исследованных группах:

Fig. 1. Dynamics of immunological parameters in patients depending on the immunotherapy.

Note (примечание): groups — группа; days — дни; * — Intergroup differences were significant by Mann-Whitney U-test ($P < 0.05$) (внутригрупповые различия достоверны по критерию U-Манна-Уитни, $p < 0.05$). a — IgA, IgM, IgG — иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG; b — the relative number of leukocytes and lymphocytes — относительное количество лейкоцитов и лимфоцитов; c — the main populations of T- and B-lymphocytes — основные популяции Т- и В-лимфоцитов; d — absorptive activity and oxygen metabolism of phagocytic cells — поглотительная активность и кислородный метаболизм фагоцитирующих клеток; latex — латекс-тест; sp.NBT-test — spontaneous nitroblue tetrazolium test — спонтанный тест с нитросиним тетразолием; ind.NBT — induced nitroblue tetrazolium test — индуцированный тест с нитросиним тетразолием.

тальность. Частота развития сепсиса не имела межгрупповых отличий.

Сравнительный анализ динамики параметров иммунограммы у пострадавших сравниваемых групп также выявил существенные различия в зависимости от проводимой иммунотерапии. Изменения концентрации IgA, IgG, IgM за период наблюдения, в сравниваемых группах, представлены на рис. 1.

Как следует из данных, представленных на рис. 1, а, у пострадавших в группах I и II, изменение концентрации иммуноглобулинов имело разнонаправленный характер и зависело от проводимой иммунотерапии. К 6–9 суткам в I группе отмечали повышение ($p < 0.05$) концентрации иммуноглобулинов всех классов, тогда как у пострадавших II группы отмечали снижение IgG ($p < 0.05$) и тенденцию к уменьшению уровня других иммуноглобулинов.

Интегральными показателями, характеризующими ответ клеточного звена иммунной системы на воспаление, являются общее количество лейкоцитов и популяционный состав лимфоцитов (CD3⁺-клеток). На рис. 1, б представлено изменение общего числа лейкоцитов и относительного количества лимфоцитов под влиянием заместительной иммунотерапии.

Как следует из данных рисунка, проведение заместительной иммунотерапии не влияло на динамику

stitution immunotherapy. As follows from the figure, holding the immunotherapy substitution did not affect the dynamics of the total number of leukocytes, but facilitated a significant ($p < 0.05$) increase in the proportion of lymphocytes. Basic regulatory populations — CD3⁺ T lymphocytes were significantly increased. The relative amount of CD19⁺ B lymphocytes and their function was not changed. In patients of group II there was a further decline of relative number of lymphocytes (Fig. 1, b), including CD3⁺ T cells and a significant ($p < 0.05$) increase in the proportion of CD19⁺ B cells (Fig. 1, c). The lack of increase in the concentration of immunoglobulins in patients of group II, as reflected in Fig. 1, a, may indirectly indicate the functional inferiority the population of CD19⁺ B lymphocytes.

The study of the dynamics of the absorption (Latex test) and bactericidal activity of phagocyte cells (NBTsp and NBTind tests) also revealed differences between two groups (see Fig. 1, d).

In group I changes of all investigated parameters presumably reflected the preservation of functional activity of neutrophils. Moreover, the normalization of the absorptive activity of phagocytes accompanied by a marked increase in the AC reflecting the reserve of bactericidal potential (Ind.NBT / Sp.NBT) in group I to 0.35,

общего числа лейкоцитов, но способствовало увеличению ($p < 0,05$) доли лимфоцитов. На рис. 1, в представлено изменение популяционного состава лимфоцитов, демонстрирующего увеличение ($p < 0,05$) основной регулирующей популяции — $CD3^+(T)$ -лимфоцитов. Относительное количество $CD19^+(B)$ -лимфоцитов и их функция при этом не менялись. У пострадавших II группы отмечено дальнейшее снижение относительного количества лимфоцитов (рис. 1, б), а в их числе — уменьшение доли $CD3^+$ и увеличение ($p < 0,05$) доли $CD19^+$ -клеток (рис. 1, в). Отсутствие прироста концентрации иммуноглобулинов у пациентов II группы, отраженное на рис. 1, а, косвенно указывает на функциональную неполноценность популяции $CD19^+(B)$ -лимфоцитов.

Исследование динамики поглотительной (Латекст-тест) и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток (НСТсп. и НСТинд.-тесты) также выявило различия в сравниваемых группах (рис. 1, г). При проведении заместительной иммунотерапии (I-я группа) изменение всех исследованных показателей отражало сохранение функциональной активности нейтрофилов. Более того, нормализация поглотительной активности фагоцитов сопровождалась заметным увеличением КА, отражающего резервный бактерицидный потенциал (Инд.НСТ/Сп.НСТ), в I группе на 0,35, тогда как во II группе (без иммунотерапии), на фоне сохраняющейся низкой поглотительной активности (норма $55 \pm 2,5\%$) — только на 0,19.

Как следует из данных рисунка 2, в обеих группах уже в первые сутки с момента травмы, отмечали значительное повышение среднего уровня ПКТ, однако динамика его существенно различалась в зависимости от проведения ранней иммунозаместительной терапии. На 6–9 сутки в группе I (с ранней иммунотерапией) отмечали значимое ($p < 0,05$) снижение среднего уровня ПКТ с 3,3 до 0,7 нг/мл, в то время как в группе II (без иммунотерапии) на 6–9 сутки уровень ПКТ повысился с 3,4 до 4,9 нг/мл.

Таким образом, динамика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность проводимой ранней иммунозаместительной терапии, эффективность которой подтверждена уменьшением на 27,6% доли пострадавших, которым ИВЛ проводили более трех суток, на 24,3% — доли пациентов с пневмонией, развившейся в ранние сроки, на 5,2% — больных с сепсисом и на 12,1% — числа умерших.

Представление о том, что иммунная система выполняет только одну функцию — защиту организма от внедрения всего чужеродного, давно устарела. В настоящее время доказано, что иммунная система также реализует и контролирует системную воспалительную реакцию, развивающуюся в ответ на повреждение тканей. В этом участвуют действующие содружественно разные регуляторные сетевые системы одинаковой степени сложности. С клинической точки зрения тяжелая травма расстраивает нормальные иммунные функции и создает предпосылки к развитию опасных инфекци-

whereas in group II (without immunotherapy-less values were obtained (0.19).

Figure 2 shows a significant increase in the average level of PCT in both groups, however, the dynamics of PCT varied significantly depending on early immune therapy. On 6–9 days in group I (with early immunotherapy) patients demonstrated significant ($p < 0,05$) decrease of PCT values (from 3.3 to 0.7 ng / ml), while in group II (no immunotherapy) at the PCT level increased from 3.4 to 4.9 ng / ml.

ROC-analysis revealed the importance of the severity of damage to ISS scale and scope of acute blood loss for the early prediction (within the first 12 hours after injury) immune disbalance in patients with severe polytrauma, the values of the area under the curve amounted to scale ISS — 0,844 and magnitude of acute blood loss — 0,759.

Significant dependence of infectious pulmonary complications of immune disbalance was confirmed by contingency tables (2×2), Pearson Chi-square = 49.505 ($p < 0.001$).

Thus, the dynamics of the studied immunological parameters confirms the validity of ongoing early immune therapy, the effectiveness of which is confirmed by a decrease of 27.6% share of the patients, which was carried out over three ventilator days, 24.3% — the proportion of patients with pneumonia, in the early stages, to 5.2% — of patients with sepsis, by 12.1% — the number of deaths. Average length of stay in the ICU decreased from 20.2 to 12.5 bed-days.

Currently it is evident that the immune system not only defends against infectious pathogens but implements and monitors the systemic inflammatory response that develops in response to tissue damage. From a clinical point of view, a serious injury upsets normal immune function and predisposes to the development of infectious complications in patients of post-traumatic period [18, 19]. Disbalance of immune function and access to the circulation at early stages post-insult (first day after trauma or major surgery) of pro-and/or anti-inflammatory cytokines, acute phase proteins including C-reactive protein and procalcitonin, have been repeatedly reported in the scientific literature [20]. It is known that extensive tissue damage accompanied the massive blood loss affects both adaptive and innate immune system [21, 22]. Neutrophils play an important role in the immune response to infection. To protect the body, these phagocytic cells possess an impressive array of bactericidal weapons, including a number of toxic oxygen radicals and proteolytic enzymes involved in defense against pathogens. In early posttraumatic period, when infectious infestation is not yet playing a determining role in the pathogenesis of systemic inflammatory response, activated neutrophils penetrated into the focus of damage or inflammation may further aggravate damaging the tissues [23]. It has been shown that increased production of reactive oxygen radicals by neutrophils in combined injury correlates with the severity of damage on an ISS and length of ISU stay [24]. It has been suggested that the lungs of injured patients are the main target of both reactive oxygen species and bacterial aggression during the systemic inflammatory response in which the bactericidal effector function of alveolar cells that contributes to the

онных осложнений у пострадавших в посттравматическом периоде [18, 19]. Дисбаланс иммунных функций и выход в циркуляцию в ранние сроки (в первые сутки после травмы или обширной операции) про- или противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы, включая С-реактивный белок и прокальцитонин, широко освещены в научной печати [20]. В меньшей степени затронуты вопросы, касающиеся процессов активации или подавления функции клеточного звена иммунной системы, в том числе нейтрофилов, изменения популяционного состава лимфоцитов при тяжелых повреждениях тканей организма. Тем не менее, известно, что в результате обширного повреждения тканей, сопровождающегося массивной кровопотерей, страдают как системы адаптивного, так и врожденного иммунитета [21, 22]. Нейтрофилы играют важную роль в обеспечении иммунного ответа организма на инфекцию. Для защиты организма эти фагоцитирующие клетки обладают внушительным набором бактерицидного оружия, включая целый ряд токсичных радикалов кислорода и протеолитических ферментов, которые могут быть задействованы при вторжении патогенов. В раннем посттравматическом периоде, когда инфекционная инвазия еще не играет определяющей роли в патогенезе системного воспалительного ответа, проникшие в очаги повреждений или воспаления активированные нейтрофилы могут дополнительно повредить ткани [23]. Показано, что усиление продукции активных кислородных радикалов нейтрофилами при сочетанной травме коррелирует с тяжестью повреждений по шкале ISS, продолжительностью пребывания в ОРИТ [24]. Высказано предположение, что легкие травмированных пациентов являются основной мишенью кислородно-радикальной и бактериальной агрессии в ходе системного воспалительного ответа, при котором подавляется бактерицидная функция эффекторных альвеолярных клеток, что способствует развитию нозокомиальной пневмонии [25]. Нами показано, что доля спонтанно активированных нейтрофильных лейкоцитов в циркулирующей крови уже в первые часы после травмы вдвое превысила норму.

Известно, что иммуноглобулины способны не только связывать бактериальные антигены и токсины, но и уменьшать активность воспалительных реакций за счет нейтрализации активированного комплемента, down-нейтрализации гиперактивных клеток, активации клеточных механизмов нейтрализации антигенов, диссоциации иммунных комплексов, а также влияют на пролиферацию и созревание клеток иммунной системы. Поэтому включение содержащих их препаратов в комплексное лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и большой кровопотерей должно способствовать быстрому восстановлению баланса компонентов иммунной системы, участвующих в реализации воспалительных реакций и противоинфекционного иммунитета.

Можно предположить, что наибольшее значение в обеспечении противоинфекционного иммунитета, в том числе полноценного фагоцитоза, играет IgG. Дина-

development of nosocomial pneumonia is suppressed [25]. We have shown that the proportion of spontaneously activated neutrophils in the circulating blood in the first hours after the injury exceeds the norm twice.

It is known that immunoglobulins are not only able to bind bacterial antigens and toxins, but also reduce the activity of inflammatory reactions due to the neutralization of activated complement, down-neutralization of hyperactive cells, activation of cellular mechanisms of neutralization of antigens, through immune complex dissociation, as well as affect the proliferation and maturation of cells of the immune system. Therefore, the inclusion of preparations containing it in the complex treatment of patients with severe polytrauma and a large blood loss should contribute to the rapid recovery of the balance of the components of the immune system involved in the inflammatory responses and anti-infectious immunity.

Development of an immune imbalance in early post-traumatic period is closely related to the severity of the injury and the amount of acute blood loss, as evidenced by performed ROC-analysis.

Significant dependence of IPC on immune imbalances is confirmed by statistical analyses as revealed by contingency tables.

IgG possesses the highest value in providing anti-infectious immunity, including full phagocytosis. Persistent deficit of IgG in the early posttraumatic period might be the base for the employment of substitution immunotherapy.

The dynamics of the investigated immunological parameters confirm the validity and effectiveness of this therapy in patients with high risk of PLD from the first day of their stay in the ICU.

During the first week of the beginning of the intensive care unit, only victims who received transfusions of donor immunoglobulin, experience significant increase of levels of immunoglobulins of all classes, restoration of population of CD3⁺ and CD19⁺ lymphocytes and subpopulations of T-lymphocytes (the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ T cells). Dynamics of PCT confirms the usefulness of immune therapy (Fig. 2). If the first day of the injury provokes an increase in CT level, the dynamics at 6th–9th day shows considerable dependence on the holding of early immune therapy. In group I there was a significant decrease in the average PCT, while in group II PCT increased indicating the continuation of the inflammatory process.

Positive dynamics of laboratory parameters are completely consistent with the clinical course of the dynamics of a post-traumatic period. In group I, there were less patients who required prolonged mechanical ventilation, which in the early stages developed pneumonia and subsequently — septic complications.

Conclusion

Early immune therapy significantly reduced ($p < 0.05$) the number of patients with a duration of mechanical ventilation for more than 3 days, and there was

мика исследованных иммунологических параметров подтверждает обоснованность и эффективность такой терапии у пострадавших с высоким риском развития ИЛО с первых суток их пребывания в ОРИТ.

В течение первой недели от начала интенсивной терапии только у пострадавших, получавших трансфузии донорского иммуноглобулина, отмечено повышение уровня иммуноглобулинов всех классов, восстановление популяционного состава CD3⁺ и CD19⁺-лимфоцитов и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (соотношения CD4⁺ и CD8⁺). На фоне заместительной иммунотерапии не происходило значимого увеличения числа активированных нейтрофилов, однако, их резервный бактерицидный потенциал заметно увеличился к тем срокам, когда развиваются гнойно-септические осложнения. У пациентов группы сравнения в соответствующие сроки отмечено снижение уровня ИСС, дефицит которого свидетельствует о его значительном потреблении на фоне неспецифического воспаления в 1–2 сутки и на фоне развившихся в более поздние сроки инфекционных осложнений. Относительное количество CD19⁺(B)-лимфоцитов при этом оставалось на высоком уровне, что, тем не менее, не обеспечивало синтез иммуноглобулинов, что косвенно указывает на недостаточность синтетической функции, регулируемой В-клеточным звеном иммунной системы.

О стихании активности воспалительного процесса на фоне проводимой иммунозаместительной терапии свидетельствует также динамика ПКТ (рис. 2). Если в первые сутки травма провоцирует повышение уровня ПКТ, то на 6–9 сутки динамика его существенно различается в зависимости от проведения ранней иммунозаместительной терапии. В группе I отмечено достоверное снижение среднего уровня ПКТ, в то время как в группе II отмечается повышение его уровня, что свидетельствует о воспалительном процессе.

Положительная динамика лабораторных параметров полностью совпадала с клинической динамикой течения посттравматического периода. В 1-й группе пострадавших было меньше пациентов, которым потребовалась длительная ИВЛ, у которых в ранние сроки развилась пневмония и в последующем — инфекционно-легочные осложнения.

Литература

1. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Половников С.Г., Стец В.В., Варварин В.В. Ингаляционный тобрамицин в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>
2. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
3. Яковлев А.Ю., Гушчина Н.Н., Ниязматов А.А., Зайцев Р.М., Голубцова Е.Ю., Рябикова М.А. Ранняя оценка эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии путем количественного определения липополисахарида. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 45–49. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1396–1405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000128569.09113.FB>. PMID: 15187525
5. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А., Картавенко В.И., Галанкина И.Е., Гараев Д.А. Структура госпитальной летальности при со-

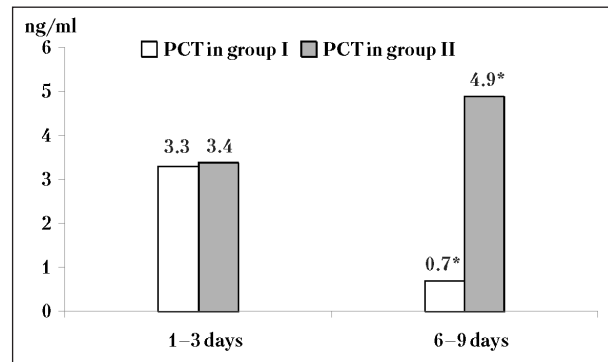


Рис. 2. Динамика среднего уровня прокальцитонина в зависимости от терапии.

Fig. 2. Dynamics of procalcitonin depending on immunotherapy.

Note (примечание): procalcitonin (PCT) — прокальцитонин; groups — группа; days — дни; * — Intergroup differences were significant by Mann-Whitney U test ($P<0.05$), and there was a significant difference between groups I and II (6–9 days) (U-test, $P<0.05$) (различия между группами I и II достоверны по критерию U-Манна-Уитни $p<0,05$ на 6–9 дни).

a significant ($p<0.05$) decrease in the number of patients with infectious pulmonary complications and a significant reduction ($p<0.05$) of bed days in the ICU. These changes were accompanied by a reduction in mortality in the group of patients with severe polytrauma receiving intravenous immunoglobulin immunotherapy.

Выводы

Ранняя иммунозаместительная терапия донорским иммуноглобулином IgG 7,5–10,0 в сутки с первых 12 часов после травмы) является эффективной патогенетически обоснованной лечебно-профилактической мерой у пострадавших с ТСТ и сопровождается коррекцией лабораторных признаков иммунодефицита. В результате иммунозаместительной терапии уменьшается число наблюдений с длительностью ИВЛ более 3 сут, уменьшается частота нозокомиальной пневмонии и летальность, а также укорачивается койко-день в отделении реанимации.

References

1. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Polovnikov S.G., Stets V.V., Varvarin V.V. Ingalyatsionnyi tobramitsin v lechenii tyazhelykh nozokomialnykh pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled tobramycin in the treatment of severe nosocomial pneumonias. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>. [In Russ.]
2. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
3. Yakovlev A.Yu., Gushchina N.N., Niyazmatov A.A., Zaitsev R.M., Golubtsova E.Yu., Ryabikova M.A. Rannyya otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii nozokomialnoi pnevmonii putem kolichestvennogo opredeleniya lipopolisakharida. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early evaluation of the efficiency of antibiotic therapy for by quantifying lipopolysaccharide. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>. [In Russ.]
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1396–1405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000128569.09113.FB>. PMID: 15187525

- четанной травме и пути ее снижения. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2006; 9: 16–20. PMID: 17047627
6. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К. Основные причины летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Скорая мед. помощь*. 2010; 11 (3): 64–69.
 7. Егорова Н.И., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>
 8. Гуманенко Е.К., Огарков П.И., Лебедев В.Ф., Бояринцев В.В., Кузин А.А. Инфекционные осложнения политравм: микробиологические и эпидемиологические аспекты. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 165 (5): 56–62. PMID: 17315690
 9. Пивоварова Л.П., Ариксина О.Б., Кладухина Н.А. Иммунологические критерии инфекционных осложнений при тяжелой механической травме. В кн.: Сочетанная и множественная механическая травма. Сб. науч. трудов. СПб.; 1997: 127–141.
 10. Абакумов М.М., Булава Г.В. Повреждения груди, живота и иммунная система. М.: СТРОМ; 2006: 171.
 11. Булава Г.В., Никитина О.В., Дорфман А.Г., Маныкин И.Е. Опыт применения пентаглобина при травме груди и живота с массивной кровопотерей. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 4: 3–6.
 12. Чучалин А.Г. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.; 2009.
 13. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12682500
 14. Булава Г.В., Боровкова Н.В., Хватов В.Б., Годков М.А. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168 (3): 10–16. PMID: 19663272
 15. Боровкова Н.В., Булава Г.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б., Абакумов М.М. Способ оценки степени тяжести иммунных расстройств у больных с хирургическими заболеваниями. Патент РФ на изобретение №2314531.
 16. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир; 1982: 488.
 17. Петри А., Себин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003: 144.
 18. Murphy T.J., Paterson H.M., Mannick J.A., Lederer J.A. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75 (3): 400–407. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0503233>. PMID: 14557385
 19. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2004.12.037>. PMID: 15910820
 20. Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 237–244. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01011-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01011-0). PMID: 11548792
 21. Zellweger R., Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock*. 1995; 4 (2): 149–153. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199508000-00012>. PMID: 7496901
 22. Abraham E., Freitas A.A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J. Immunol.* 1989; 142 (3): 899–906. PMID: 2492333
 23. Swain S.D., Rohn T.T., Quinn M.T. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (1): 69–83. <http://dx.doi.org/10.1089/152308602753625870>. PMID: 11970845
 24. Brown G.E., Silver G.M., Reiff J., Allen R.C., Fink M.P. Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence in whole blood from blunt trauma patients with multiple injuries. *J. Trauma*. 1999; 46 (2): 297–305. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199902000-00017>. PMID: 10029037
 25. Muehlstedt S.G., Richardson C.J., Lyte M., Rodriguez J.L. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1322–1326. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200206000-00029>. PMID: 12072689
 5. Ermolov A.S., Abakumov M.M., Sokolov V.A., Kartavenko V.I., Galankina I.E., Garaev D.A. Struktura gospitalnoi letalnosti pri sochetannoi travme i puti ee snizheniya. [Structure of hospital lethality in polytrauma and ways to reduce it]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2006; 9: 16–20. PMID: 17047627. [In Russ.]
 6. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K. Osnovnye prichiny letalnosti u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoy v otdelenii reanimatsii. [Main mortality reasons at patients with severe polytrauma in the intensive care unit]. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch.* 2010; 11 (3): 64–69. [In Russ.]
 7. Egorova N.I., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Ventilator-assotsirovannaya pnevmoniya: diagnostika, profilaktika, lechenie (sovremennoe sostoyaniye voprosa). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Ventilator-associated pneumonia; diagnosis, prevention, treatment (state-of-the-art of the problem)]. *General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>. [In Russ.]
 8. Gumanenko E.K., Ogarkov P.I., Lebedev V.F., Boyarintsev V.V., Kuzin A.A. Infektsionnye oslozhneniya politravm: mikrobiologicheskie i epidemiologicheskie aspekty. [Infectious complications of polytraumas: microbiological and epidemiological aspects]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2006; 165 (5): 56–62. PMID: 17315690. [In Russ.]
 9. Pivovarov L.P., Ariskina O.B., Kladukhina N.A. Immunologicheskie kriterii infektsionnykh oslozhnenii pri tyazheloi mekhanicheskoi travme. V kn.: Sochetannaya i mnozhestvennaya travma. Sbornik nauchnykh trudov. [Immunological criteria for infectious complications of severe mechanical injury. In: Concomitant and multiple mechanical injury. Collection of scientific papers]. Sankt Peterburg; 1997: 127–141. [In Russ.]
 10. Abakumov M.M., Bulava G.V. Povrezhdeniya grudi, zhivota i immunnaya sistema. [Thoracic and abdominal injuries and the immune system]. Moscow: STROM; 2006: 171. [In Russ.]
 11. Bulava G.V., Nikitina O.V., Dorfman A.G., Manykin I.E. Opyt primeneniya pentaglobina pri travme grudi i zhivota s massivnoi krvopoterey. [Experience with pentaglobin used in thoracic and abdominal injuries with massive blood loss]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 4: 3–6. [In Russ.]
 12. Chuchalin A.G. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Natsionalnye rekomendatsii. [Adult-onset pneumonia. National guidelines]. Moscow; 2009. [In Russ.]
 13. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12682500
 14. Bulava G.V., Borovkova N.V., Khvatov V.B., Godkov M.A. Otsenka tyazhesti immunnykh rasstroystv i prognozirovaniye razvitiya gnoino-septicheskikh oslozhnenii u patsientov s neotlozhnoi khirurgicheskoi patologiei. [Evaluation of severity of immune disorders and prognosis of the development of pyo-septic complications in patients with emergency surgery pathology]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2009; 168 (3): 10–16. PMID: 19663272. [In Russ.]
 15. Borovkova N.V., Bulava G.V., Ermolov A.S., Khvatov V.B., Abakumov M.M. Sposob otsenki stepeni tyazhesti immunnykh rasstroystv u bolnykh s khirurgicheskimi zabolevaniyami. Patent RF na izobretenie №2314531. [Procedure for estimating the degree of immune disorders in patients with surgical diseases. RF Patent for invention No. 2314531]. [In Russ.]
 16. Afifi A., Eizen S. Statistichesky analiz: podkhod s ispolzovaniem EVM. [Statistical analysis: A computer-aided approach]. Moscow: Mir; 1982: 488. [In Russ.]
 17. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya statistika v meditsine. [Visual statistics in medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003: 144. [In Russ.]
 18. Murphy T.J., Paterson H.M., Mannick J.A., Lederer J.A. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75 (3): 400–407. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0503233>. PMID: 14557385
 19. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2004.12.037>. PMID: 15910820
 20. Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 237–244. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(01\)01011-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(01)01011-0). PMID: 11548792
 21. Zellweger R., Ayala A., DeMaso C.M., Chaudry I.H. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock*. 1995; 4 (2): 149–153. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199508000-00012>. PMID: 7496901
 22. Abraham E., Freitas A.A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J. Immunol.* 1989; 142 (3): 899–906. PMID: 2492333
 23. Swain S.D., Rohn T.T., Quinn M.T. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (1): 69–83. <http://dx.doi.org/10.1089/152308602753625870>. PMID: 11970845
 24. Brown G.E., Silver G.M., Reiff J., Allen R.C., Fink M.P. Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence in whole blood from blunt trauma patients with multiple injuries. *J. Trauma*. 1999; 46 (2): 297–305. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199902000-00017>. PMID: 10029037
 25. Muehlstedt S.G., Richardson C.J., Lyte M., Rodriguez J.L. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1322–1326. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200206000-00029>. PMID: 12072689

Поступила 01.04.14

Submitted 01.04.14

ИВЛ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д. М. Сабилов¹, Р. Ш. Мавлян-Ходжаев¹, Р. Н. Акалаев^{1,2}, Ш. Э. Атаханов¹,
А. Л. Росстальная¹, С. Э. Хайдарова¹, Ф. О. Парпибаев¹, Х. Д. Султанов¹

¹ Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан
100007, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркент, 51

² Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан
371, Узбекистан, Ташкентская обл., Ташкент, Чиланзарский р-н, ул. Фархадская, 5

Ventilator-Induced Lung Injuries (an Experimental Study)

D. M. Sabirov¹, R. Sh. Mavlyan-Khodzhaev¹, R. N. Akalaev^{1,2}, Sh. E. Atakhanov¹,
A. L. Rosstalnaya¹, S. E. Khaidarova¹, F. O. Parpibaev¹, Kh. D. Sultanov¹

¹ Tashkent Institute for Postgraduate Training of Physicians, Tashkent Republic of Uzbekistan
Uzbekistan, Tashkent, Tashkent city, Parkent str., 51

² Republican Research Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Uzbekistan, Tashkent reg., Tashkent, Chilanazar district, st. Farhadskaia 5

Цель исследования. Изучить влияние ВЧС ИВЛ и ТИВЛ с ПДКВ на оксигенацию крови, газообмен и гемодинамику на экспериментальной модели острого повреждения легких. **Материал и методы.** для проведения исследований на животных были отобраны в случайном порядке 30 самцов белых беспородных лабораторных крыс весом 200–300 г, с последующим разделением их на группы. 1 группа — для ТИВЛ ($n=15$). 2 группа — для ВЧС ИВЛ ($n=15$). Крысы были наркотизированы внутривентральным введением кетамина (6–8 мг/кг) и сибазона (15–45 мг). Анестезию поддерживали болюсным введением кетамина (1 мг/кг каждые 15–20 мин.). Была произведена трахеостомия для установки эндотрахеальной трубки диаметром 0,2–0,4 мм, которая затем была фиксирована хирургической нитью на глубине 2–2,5 см от перстневидного хряща. **Результаты.** Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) имеет четкие гистологические критерии повреждения структур ткани легкого, широко распространен в клинической практике и сопровождается высокой летальностью. В статье описана экспериментальная модель ОРДС, сущность которой состоит в аспирации 45–55% от объема циркулирующей крови в течение 10–15 минут. Объем потери крови восполняли раствором Реосорбिलाкта® с последующим введением аутоотромбопластина (16–20 мг/кг веса животного). Проведено исследование влияния положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) на газообмен, гемодинамику и оксигенацию крови при высокочастотной струйной вентиляции легких (ВЧС ИВЛ) и традиционной искусственной вентиляции легких (ТИВЛ). Проведен сравнительный анализ параметров газообмена при применении ТИВЛ и ВЧС ИВЛ. **Заключение.** Выявлено, что применение ПДКВ при ОРДС улучшает оксигенацию крови вследствие уменьшения легочного шунта, облегчения работы дыхательных мышц, уменьшения объемов инфильтрированных и ателектатических тканей, а также повышения функциональной остаточной емкости легких. **Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, высокочастотная струйная вентиляция легких, положительное давление в конце выдоха.

Objective: to evaluate the impact of high-frequency jet ventilation (HFJV) and traditional positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation on blood oxygenation, gas exchange, and hemodynamics on an experimental model of acute lung injury. **Material and methods.** Thirty albino outbred laboratory male rats weighing 200–300 g were randomly selected for investigations and further divided into groups: 1) traditional ventilation (TV) ($n=15$); 2) HFJV ($n=15$). The rats were anesthetized with intraabdominal ketamine (6–8 mg/kg) and sibasone (15–45 mg). Anesthesia was maintained by the bolus administration of ketamine (1 mg/kg every 15–20 min). Tracheostomy was carried out with a 0.2–0.4 mm diameter endotracheal tube that was then fixed using surgical thread 2–2.5 cm deep to the cricoid cartilage. **Results.** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has clear histological criteria for lung tissue structural injury; it is widely prevalent in clinical practice and associated with high mortality rates. The paper describes an experimental ARDS model, the essence of which is 45–55% aspiration of the circulating blood volume for 10–15 minutes. A Reosorbilact® solution was used to compensate for the volume of blood loss, which was followed by the administration of autothromboplastin (16–20 mg/kg animal weight). PEEP was studied for its impact on gas exchange, hemodynamics, and blood oxygenation during HFJV and TV. Gas exchange parameters during TV and HFJV were comparatively analyzed. **Conclusion.** The use of PEEP for ARDS was ascertained to improve blood oxygenation due to decreased pulmonary shunt, better respiratory muscle performance, lower infiltrated and atelectatic

Адрес для корреспонденции:

Акалаев Рустам Нурмухамедович
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

Correspondence to:

Akalaev Rustam Nurmukhamedovich
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

tissue volumes, and higher lung functional residual capacity. **Key words:** acute respiratory distress syndrome, high-frequency jet ventilation, positive end-expiratory pressure.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-24-31

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром является важнейшей проблемой анестезиологии-реаниматологии [1–4].

В 1967 году D.G. Ashbaugh [5] впервые описал клинические проявления острого повреждения легких у 12 пациентов, характеризующиеся двухсторонней инфильтрацией легких и сопутствующей тяжелой гипоксемией при полном отсутствии признаков кардиогенного отека легких [6]. С 1994 года предложено обозначать данное состояние как «Острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС) [7].

При ОРДС отмечается высокая летальность и до сегодняшнего дня не разработаны эффективные методы его лечения [8].

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) поддерживает газообмен у пациентов, страдающих ОРДС. Как известно, большие дыхательные объемы и вентиляция с положительным давлением повреждают альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки легочных капилляров и базальную мембрану. В итоге это приводит к альвеолярной волюмотравме и порочному кругу длительного проведения ИВЛ, которая в свою очередь усугубляет повреждение легких и повышает летальность [9].

Для решения этой проблемы разработаны методы ИВЛ с малыми дыхательными объемами, допустимой гиперкапнией, сопутствующим респираторным ацидозом и обратными соотношениями времени вдоха и выдоха. В эксперименте и в лечебной практике существуют методы, которые могут дополнить ТИВЛ. Они рядом авторов оцениваются как клинически эффективные при лечении больных с ОРДС и в уменьшении ОРДС-связанной смертности [10–12].

В отличие от ТИВЛ, высокочастотная вентиляция (ВЧВ) проводится дыхательными объемами меньшими, чем величина «мертвого пространства» и частотами, превышающими физиологические значения. Таким образом, во время ВЧВ легочные объемы остаются относительно стабильными на протяжении полного дыхательного цикла, уменьшается повреждение легких вследствие гетерогенного расширения легких и снижение пикового давления в дыхательных путях, улучшается газовый состав крови [13–15]. Существуют три варианта ВЧВ. Высокочастотная струйная вентиляция (ВЧС ИВЛ), высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ) и высокочастотная вентиляция с постоянно положительным давлением (ВЧВПД) [16–19]. Из них только первые два нашли широкое применение в клинической практике.

Когда проводится вспомогательная вентиляция у больных с ОРДС, применение ПДКВ минимизирует невентилируемый объем легких и увеличивает функциональную остаточную емкость, что может уменьшить легочный шунт, улучшить оксигенацию, увеличить сатурацию гемоглобина и снизить «потребность» во вдыхаемом кислороде [20–21].

Сочетание ВЧВ, при которой используется открытый контур с ПДКВ, в конечном счете улучшает оксигенацию крови [22–24].

Introduction

Acute respiratory distress syndrome is considered as important problem in anaesthesiology-reanimatology [1–4].

In 1967, Ashbaugh DG [5] firstly described clinical manifestations of acute lung injury in 12 patients, which were characterized by bilateral pulmonary infiltration and associated severe hypoxemia in the absence of signs of cardiogenic pulmonary edema [6]. From 1994 it is proposed to designate this condition as «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) [7].

Even if these two conditions develop separately, they have high mortality coefficient and there are no any efficient methods of their treatment up to now [8].

Mechanical ventilation (MV) replaces one of the vital functions of organism and supports gas exchange in patients with aforesaid pathologies, and it plays an enormous role in elimination of these disorders. It is known that high tidal volumes and ventilation with positive end expiratory pressure damage alveolar epithelial cells, endothelial cells of pulmonary capillaries and basal membrane. As a result, this leads to alveolar trauma and vicious circle of prolonged mechanical ventilation of patients, which in turn deteriorates the pulmonary damage and increases the mortality [9].

To avoid these problems the mechanical ventilation methods with small tidal volumes, permissible hypercarbia, associated respiratory acidosis and reverse relations of inspiratory and expiratory time was suggested. In addition, several methods available for both experiments and clinical practices can assist conventional mechanical ventilation and its supportive modes. They have been evaluated as clinically effective methods for the treatment of patients with ARDS that lead to decrease in ARDS related mortality [10–12].

Unlike the CMV, which includes repeated increases and decreases in high tidal volumes, high frequency ventilation (HFV) is performed with small tidal volumes that are less than dead space, and with respiratory rate that exceeds physiological ranges. Consequently, during HFV the pulmonary volume stays relatively stable during the complete respiratory cycle, and the pulmonary damage lessens due to heterogeneous expansion of the lungs and high pressure in airways, blood gases improve and inflammatory reaction is decreasing [13–15]. There are three modes of HFV. They include high frequency jet ventilation (HFJV), high frequency oscillatory ventilation (HFOV) and high frequency ventilation with continuous positive pressure (HFV+CPP) [16–19]. Of these modes only first two ones are widely used in clinical practice.

During supportive ventilation of patients with ARDS, application of PEEP minimizes non-ventilated volume of the lungs and increases functional residual capacity, which can reduce pulmonary shunt, improve oxygenation, increase saturation of hemoglobin and decrease the demand in inspired oxygen [20, 21].

Combination of HFV and PEEP, in which the open circle system is used, optimizes the recovery of pulmonary volume and improves oxygenation [22–24].

Acute Lung Injury

Цель исследования — изучить влияние ВЧС ИВЛ и ТИВЛ с ПДКВ на оксигенацию крови, газообмен и гемодинамику на экспериментальной модели острого повреждения легких.

Материал и методы

Подготовка лабораторных животных. После получения одобрения Национального этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для проведения исследований на животных были отобраны в случайном порядке 30 самцов белых беспородных лабораторных крыс весом 200–300 гр, с последующим разделением их на группы. 1 группа — ТИВЛ ($n=15$). 2 группа — ВЧС ИВЛ ($n=15$).

Крысы были наркотизированы внутривенным введением кетамина (6–8 мг/кг) и сибазона (15–45 мг). Анестезия поддерживалась болюсным введением кетамина (1 мг/кг каждые 15–20 мин.). Была произведена трахеостомия для установки эндотрахеальной трубки диаметром 0,2–0,4 мм, которая затем была фиксирована хирургической нитью на глубине 2–2,5 см от перстневидного хряща.

Повреждение легких. Существует несколько способов моделирования ОРДС. Осуществляются они различными способами и имеют определенные технические сложности (табл. 1) [25–28].

Наше моделирование ОРДС заключается в аспирации 45–55% от объема циркулирующей крови в течение 10–15 минут, и восполнении объема потери крови раствором Реосорбилакта® с последующим введением аутотромбопластина из расчета 16–20 мг/кг веса животного.

После анализа различных способов моделирования ОРДС, т. е. моделей повреждения легких (табл. 1), предлагаемый способ, с нашей точки зрения, является более физиологичным и не имеет технических сложностей.

Получение тромбопластина. Отделяется серое вещество трупного головного мозга и измельчается в миксере в течение 10 мин до получения грубой гомогенной смеси. Ее разливают во флаконы вместимостью 250 мл по 50 мл в каждый, затем замораживают до -40°C . После заморозки тотчас проводят оттаивание при $+36^{\circ}\text{C}$ и снова замораживают при той же температуре. Повторно размороженную смесь разводят равным объемом очищенной воды, тщательно перемешивают и центрифугируют при 600g и температуре $+5^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Супернатант отделяется, а к оставшемуся осадку снова добавляется такой же объем очищенной воды и повторно центрифугируется в том же режиме. Супернатант снимают, оставшуюся смесь проверяют на pH и активность протромбинового комплекса контрольной плазмой. Если полученные значения удовлетворяют требованиям, то смесь готовят к применению.

Методы искусственной вентиляции легких. В обеих группах ИВЛ осуществляли при помощи аппарата собственной конструкции (номер гос. регистрации № FAP 20130166), при этом напряжение углекислого газа в артериальной крови поддерживали в пределах 35–40 мм рт. ст. Первой группе проводили ТИВЛ со следующими значениями параметров: дыхательный объем 0,008 мл/гр, частота дыхания 60 циклов в минуту, соотношение времени вдоха и выдоха (I:E) 1:1, и фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) 1.0. Во второй группе животным был установлен катетер диаметром 0,2 мм в эндотрахеальную трубку. Вентиляцию проводили со следующими параметрами: дыхательный объем 0,002 мл/гр, частота дыхания 100–120 циклов в минуту, I:E — 1:1 и фракция вдыхаемого увлажненного кислорода (FiO_2) 1.0.

После подтверждения наличия ОРДС в обеих группах было применено ПДКВ = 5 см вод. ст., а затем ПДКВ = 10 см вод. ст. Для создания ПДКВ брали лабораторный стакан высотой 20 см, полностью наполненный водой, который был поставлен на экспериментальный стол, на одном уровне с крысой. Затем к шлангу выдоха дыхательного контура был подключен другой шланг, конец которого был погружен в воду в лабораторном стакане на 5 см с целью создания соответствующего ПДКВ (рис. 1).

Objective. To study in comparative aspect the influence of HFV and CMV with PEEP on oxygenation, gas exchange and hemodynamics in experimental model of acute lung injury.

Materials and Methods

Preparing the laboratory animals. After receiving the approval of the National Ethics Committee of Ministry of Public Health of Republic of Uzbekistan for this study, 30 white male outbred laboratory rats with weight of 200–300 g were randomly selected and divided into two groups: 1st group — for CMV ($n=15$) and 2nd group — for HFV ($n=15$).

Rats were anesthetized with intraperitoneal administration of ketamine (6–8 mg/kg) and diazepam (15–45 mg). Duration of operation was 1–2 hours. Anesthesia was maintained with bolus administration of ketamine (1 mg/kg every 15–20 min). Tracheostomy was performed for insertion of endotracheal tube with the diameter of 0.2–0.4 mm, which was fixed with surgical suture of 2–2.5 cm below the cricoid cartilage.

Lung injury. There are several methods of modeling ARDS of the lungs. They can be performed with different ways and each one was described to possess specific technical difficulties (Table 1) [25–28].

After analysis of various methods of ARDS modeling, i.e. models of lung injury (Table 1), we suggest the following method that is to our opinion more physiological and does not include technical difficulties.

The suggested model of ARDS includes aspiration of 45–55% of circulation blood volume during 10–15 min and replacing blood loss by the solution of Rheosorbilact® followed by administration of thromboplastin at the dose of 16–20 mg/kg.

Thromboplastin preparation. Grey matter of cadaver brain is separated and ground in the mixer for 10 min till formation of coarse homogeneous mixture. Bottles with the capacity of 250 ml are each filled with 50 ml of this mixture and frozen to -40°C . After freezing they must be immediately thawed in $+36^{\circ}\text{C}$ and then again frozen. Then again they are thawed and diluted with equal volume of distilled water, thoroughly mixed and centrifuged in 600g and $+5^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Supernatant is deleted, and left sediment is diluted with the equal volume of distilled water and again centrifuged in the same mode. Supernatant is deleted, and left mixture is checked for its pH and activity of prothrombin complex with control plasma. If derived results satisfy the requirements, then mixture will be prepared for application.

Methods of mechanical ventilation. Mechanical ventilation in both groups was performed with the aid of a mechanical ventilator of our own construction (Registration No. FAP 20130166). Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood was maintained within the range of 35–40 mmHg. Ventilation in 1st group was done by CMV with the following settings: tidal volume (V_t) — 0.008 ml/kg, respiratory rate (f) — 60 per minute, relation of inspiratory and expiratory time (I:E) — 1:1, and fraction of inspired oxygen (FiO_2) — 100%. Animals in 2nd group were intubated by a catheter with diameter of 0.2 mm and connected to the humidified respirator. Ventilation was carried out with the following settings: tidal volume (V_t) — 0.002 ml/kg, respiratory rate (f) — 100–120 per minute, relation of inspiratory and expiratory time (I:E) — 1:1, and fraction of inspired oxygen (FiO_2) — 100%.

After the presence of ARDS was confirmed in both groups, PEEP of 5 cm H_2O was applied followed by PEEP of 10 cm H_2O . To make PEEP we took a filled with water beaker 20 cm high and put it on the table at the same level with the rat. Then a tube from the expiratory port of breathing circuit was dipped into 5 cm to make PEEP of 5 cm (Fig. 1).

During the experiment there were 4 stages:

1. Baseline values after all preparations were ready;
2. The stage at which ARDS is confirmed;
3. The stage after PEEP of 5 cm H_2O was applied;
4. The stage after PEEP of 10 cm H_2O was applied.

In each group blood gases analysis of arterial and venous blood was conducted. In addition the following parameters were

Таблица 1. Экспериментальные модели острого повреждения легких

Table 1. Experimental models of acute lung injury

Model	Which feature of ARDS is represented	Difference from ARDS in human	Technical difficulties
Oleic acid	Acute phase and phase of reparation are histopathologically and physiologically similar to ARDS	Similar to ARDS in human that develops due to fat embolism. Does not reflect the pathology of septic ARDS	Well performed model. Oleic acid must be intravenously administered, which may be difficult in small animals
Lipopolysaccharide (LPS)	Inflammation with neutrophils and increase in intrapulmonary cytokines	Changes in alveolar-capillary permeability are not apparent	Well performed experiment
Aspiration with acid	Breach of alveolar and capillary barrier with infiltration of neutrophils	In humans aspiration occurs with gastric content, not with pure acid	Well performed experiment. Small gap between damaging and non-damaging doses
High fraction of oxygen in inspired air	Acute phase of epithelial injury is replaced by proliferation of alveolar cells type II and fibrosis	In human application of 100% oxygen does not result in injury; implication of hyperoxia in pathogenesis of ARDS is not known	Well performed experiment. Needs special equipment to support and monitor desired gas composition
Bleomycin	Acute inflammatory injury followed by reversal fibrosis	Hyaline membranes do not form in human ARDS. Physiological similarity is not observed	Well performed experiment
Pulmonary ischemia-reperfusion	Increase in pulmonary vessel permeability, infiltration with polymorphous nuclear neutrophils	Hemorrhagic injuries	Needs complicated surgery
Ischemia-reperfusion of other organs	Increase in permeability of microvessels and sequestration of polymorphous nuclear neutrophils in lungs	Inflammatory component is limited only to interstitial tissue	Needs surgical intervention
Intravenous administration of bacteria	Interstitial edema, sequestration of polymorphous nuclear neutrophils	Minimal apparent neutrophilic alveolitis. Hyaline membranes do not form	Choice of bacteria is important
Intrapulmonary administration of bacteria	Increase in permeability of vessels, interstitial edema, neutrophilic alveolitis	Culture isolation in the peak of ARDS is rare in human	Choice of bacteria is important
Ligation and puncture of caecum	Increase in permeability of vessels, neutrophilic alveolitis	Formation of hyaline membranes is minimal	Needs surgical intervention

Note (примечание). Model — модель; Which feature of ARDS is represented — какие особенности ОРДС отражает; difference from ARDS in human — отличия от ОРДС человека; technical difficulties — технические сложности; oleic acid — олеиновая кислота; acute phase and phase of reparation are histopathologically and physiologically similar to ARDS — острая фаза и фаза репарации гистопатологически и физиологически схожа с ОРДС; similar to ARDS in human that develops due to fat embolism, does not reflect the pathology of septic ARDS — имеет сходство только с ОРДС человека, вызванным жировой эмболией, не отражает патологию септического ОРДС; well performed model, oleic acid must be intravenously administered, which may be difficult in small animals — хорошо воспроизводимая модель, требуется внутривенное введение олеиновой кислоты, что может быть сложно у мелких животных; LPS — липополисахарид; inflammation with neutrophils and increase in intrapulmonary cytokines — нейтрофильное воспаление с увеличением количества внутрилегочных цитокинов; changes in alveolar-capillary permeability are not apparent — изменения альвеолярно-капиллярной проницаемости невелики; well performed experiment — эксперимент хорошо производим; Aspiration with acid — аспирация кислоты; breach of alveolar and capillary barrier with infiltration of neutrophils — нарушение альвеолярного и капиллярного барьера с нейтрофильной инфильтрацией; in humans aspiration occurs with gastric content, not with pure acid — у человека происходит аспирация желудочного содержимого, а не чистой кислоты; well performed experiment. Small gap between damaging and non-damaging doses — эксперимент хорошо воспроизводим. Небольшой интервал между повреждающей и неповреждающей дозой; High fraction of oxygen in inspired air — повышенное содержание кислорода в воздухе; acute phase of epithelial injury is replaced by proliferation of alveolar cells type II and fibrosis — острая фаза эпителиального повреждения сменяется пролиферацией альвеолоцитов II типа и фиброзом; in human application of 100% oxygen does not result in injury; implication of hyperoxia in pathogenesis of ARDS is not known — у человека применение 100% кислорода в легких не вызывает повреждения; вовлечена ли гипероксия в патогенез ОРДС не ясно; well performed experiment. Needs special equipment to support and monitor desired gas composition — хорошая воспроизводимость эксперимента. Требуется специальное оборудование для обеспечения и мониторинга желаемого газового состава; Bleomycin — блеомидин; acute inflammatory injury followed by reversal fibrosis — острое воспалительное повреждение с последующим обратимым фиброзом; hyaline membranes do not form in human ARDS. Physiological similarity is not observed — у человека при ОРДС не формируются гиалиновые мембраны. Физиологическое сходство не установлено; well performed experiment — хорошая воспроизводимость; Pulmonary ischemia-reperfusion — легочная ишемия-реперфузия; increase in pulmonary vessel permeability, infiltration with polymorphous nuclear neutrophils — увеличение проницаемости сосудов легких, инфильтрация полиморфно-ядерными нейтрофилами; hemorrhagic injuries — геморрагические повреждения; needs complicated surgery — требуется сложная хирургическая операция; Ischemia-reperfusion of other organs — ишемия-реперфузия других органов; increase in permeability of microvessels and sequestration of polymorphous nuclear neutrophils in lungs — увеличенная проницаемость микрососудов и секвестрация полиморфно-ядерных нейтрофилов в легких; inflammatory component is limited only to interstitial tissue — воспалительный компонент ограничен интерстицием; needs surgical intervention — требуется хирургическое вмешательство; Intravenous administration of bacteria — внутривенное введение бактерий; interstitial edema, sequestration of polymorphous nuclear neutrophils — интерстициальный отек, секвестрация полиморфноядерных нейтрофилов; minimal apparent neutrophilic alveolitis. Hyaline membranes do not form — минимально выраженный нейтрофильный альвеолит. Гиалиновые мембраны не образуются; choice of bacteria is important — важное значение имеет выбор бактерий; Intrapulmonary administration of bacteria — внутрилегочное введение бактерий; increase in permeability of vessels, interstitial edema, neutrophilic alveolitis — увеличение проницаемости сосудов, интерстициальный отек, нейтрофильный альвеолит; culture isolation in the peak of ARDS is rare in human — высевание культуры в дебюте ОРДС у человека встречается редко; choice of bacteria is important — важное значение имеет выбор бактерий; Ligation and puncture of caecum — лигирование и пункция слепой кишки; increase in permeability of vessels, neutrophilic alveolitis — увеличена проницаемость сосудов, нейтрофильный альвеолит; formation of hyaline membranes is minimal — формирование гиалиновых мембран минимально; needs surgical intervention — необходимо хирургическое вмешательство.

В ходе эксперимента были отмечены четыре основных момента:

1. исходные значения, когда подготовка была закончена;
2. момент, когда ОРДС был подтвержден;
3. момент, когда было применено ПДКВ 5 см вод. ст.;
4. момент, когда было применено ПДКВ 10 см вод. ст.

В каждой группе проводили анализ кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и смешанной венозной крови. Измеряли: частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), ректальную температуру, данные пульсоксиметрии и пиковое давление в дыхательных путях (Paw), был вычислен альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (AaDO₂).

Статистика. Все результаты были составлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка, и были рассмотрены как статистически значимые при $p < 0,05$ (коэффициент Стьюдента).

Результаты и обсуждение

Вес крыс группам не отличался (200–300 г). Исходные данные: артериальное давление (АД), SpO₂, ЧСС и напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) после подготовки к эксперименту не различались между группами. AaDO₂ увеличилась в обеих группах после повреждения легких, и уменьшилась после применения ПДКВ. Статистически значимых различий между двумя группами по этому параметру не отмечали (табл. 2).

После формирования ОРДС легких, в первой (1) группе, PaO₂ вначале снизилось до $114,2 \pm 33,9$ мм рт. ст., а после применения ПДКВ 5 см вод. ст. и 10 см вод. ст. PaO₂ увеличилось до $318 \pm 23,7$ мм рт. ст. и $396,6 \pm 24,2$ мм рт. ст., соответственно (рис. 2).

Аналогично вышеуказанному, после повреждения легких во 2 группе, PaO₂ вначале снизилось до $125,7 \pm 32,3$ мм рт. ст. после применения ПДКВ 5 см вод. ст. и 10 см вод. ст., PaO₂ увеличилось до $307,3 \pm 48,2$ мм рт. ст. и $384,6 \pm 34,7$ мм рт. ст., соответственно. Отмечали значительную разницу между значениями PaO₂ после повреждения легких в сравнении с исходными в обеих группах, и хотя значения PaO₂ увеличились значительно в обеих группах после применения ПДКВ, значимых различий между группами не было.

Значительных изменений уровня PaCO₂ 1 группе не было. Во 2 группе, уровень PaCO₂ снизился после применения ПДКВ = 5 см вод. ст., и еще более уменьшился после применения ПДКВ = 10 см вод. ст. Значения PaCO₂ во 2-ой группе были ниже, чем в 1-й на всех этапах эксперимента (рис. 3).

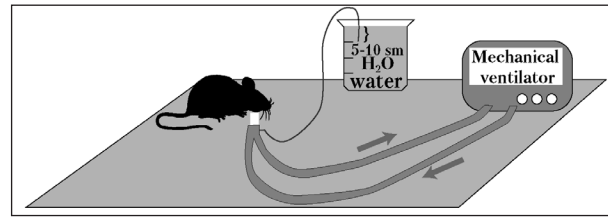


Рис. 1. Схематичное изображение подачи высокочастотной искусственной струйной вентиляции легких с применением положительного давления к концу выдоха 5–10 см вод. ст.

Fig. 1. Application of positive end-expiratory (PEEP) in rats. **Note (примечание):** water — вода; mechanical ventilator — аппарат искусственной вентиляции легких.

monitored: heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), rectal temperature, SpO₂, peak pressure in airways (Paw), and alveolar-arterial gradient (AaDO₂) was calculated.

Statistics. All results were given as mean value $\pm$ standard error, and considered as statistically significant when p value was < 0.05 (Student's coefficient).

Results and Discussion

There was no significant difference in the weight of rats in both groups (200–300 g). After preparation baseline values of arterial blood pressure (BP), SpO₂, HR, PaO₂ did not differ between both groups. After lung injury alveolar-arterial gradient of oxygen (AaDO₂) increased and it decreased after application of PEEP. There was no statistically significant differences between both groups by this parameter (Table 2).

After ARDS modeling, PaO₂ in Group 1 decreased up to 114.2 ± 33.9 mm Hg, and after application of PEEP of 5 cm H₂O and 10 cm H₂O, it increased up to 318 ± 23.7 mm Hg and 396.6 ± 24.2 mm Hg, respectively (Fig. 2).

Similarly to the above, PaO₂ Group 2 fell up to 125.7 ± 32.3 after lung injury, and rose up to 307.3 ± 48.2 mmHg and 384.6 ± 34.7 mmHg after application of PEEP of 5 cm H₂O and 10 cmH₂O, respectively. There was significant difference between PaO₂ at baseline and after lung injury. And although PaO₂ increased significantly in both groups after application of PEEP, there was no big difference in both groups.

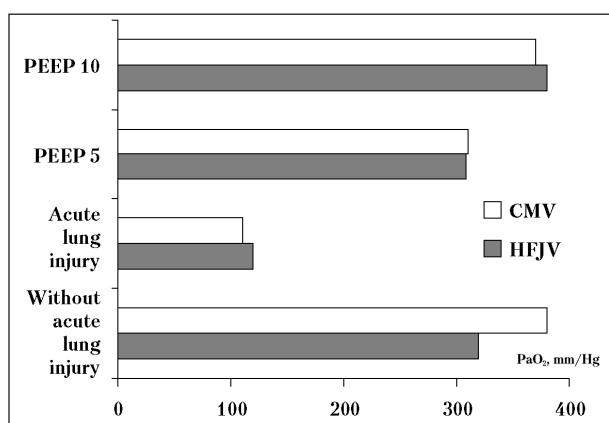
As for PaCO₂, in 1st group it did not change significantly during the whole experiment. But in 2nd group PaCO₂ decreased after application of PEEP of 5 cm H₂O, and became more less with PEEP of 10 cm H₂O. So during

Таблица 2. Респираторные показатели в исследуемых группах на этапах эксперимента

Table 2. Respiratory measurements in both groups

Measurements	Ventilation mode	Without acute injury	ARDS	PEEP 5 cmH ₂ O	PEEP 10 cmH ₂ O
PaO ₂ , mm Hg	CMV	376 $\pm$ 19.7	114.2 $\pm$ 33.9*	318 $\pm$ 23.7*	396.6 $\pm$ 24.2*
	HFJV	320 $\pm$ 48.4	125.7 $\pm$ 32.3*	307.2 $\pm$ 48.2*	384.6 $\pm$ 34.7*
PaCO ₂ , mm Hg	CMV	37.1 $\pm$ 4.7	42.8 $\pm$ 3.9	35.1 $\pm$ 2.9	36.2 $\pm$ 3.5
	HFJV	14.9 $\pm$ 4.4*	21.2 $\pm$ 3.4*	15 $\pm$ 2.4*	10.9 $\pm$ 1*
AaDO ₂	CMV	297.7 $\pm$ 18	558 $\pm$ 3.6	351.2 $\pm$ 25.2	271.1 $\pm$ 24.6
	HFJV	298.2 $\pm$ 23.1	534.7 $\pm$ 38.6	313.9 $\pm$ 58.3	221.3 $\pm$ 42.6
SpO ₂ (%)	CMV	100 $\pm$ 0	99.4 $\pm$ 0.9	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0
	HFJV	100 $\pm$ 0	98.6 $\pm$ 1.7	99.7 $\pm$ 0.9	99.8 $\pm$ 0.5

Note (примечание). Measurements — показатели; Ventilation mode — режим вентиляции; Without acute injury — без повреждения легкого; ARDS — ОРДС; PEEP 5 cmH₂O — ПДКВ 5 см вод. ст.; PEEP 10 cmH₂O — ПДКВ 10 см вод.ст.; PaO₂ — напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; AaDO₂ — альвеолярно-артериальный градиент по кислороду; SpO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; conventional mechanical ventilation (CMV) — традиционная ИВЛ; high frequency ventilation (HFJV) — высокочастотная струйная вентиляция легких. * — $P < 0.05$ среднее значение в сравнении с группой без повреждения легких, с ОРДС, с ПДКВ 5 см рт. ст. и ПДКВ 10 см рт. ст.

Рис. 2. Разница PaO₂ в группах.Fig. 2. PaO₂ in groups.

Note (примечание): Here and in fig. 3 (здесь и на рис. 3): conventional mechanical ventilation (CMV) — традиционная искусственная вентиляция легких; high frequency ventilation (HFJV) — высокочастотная струйная вентиляция легких; positive end-expiratory (PEEP 5 (10) — положительное давление в конце выдоха (ПДКВ 5 или 10 см вод. ст.); acute lung injury — острое повреждение легких; without acute lung injury — без острого повреждения легких; PaO₂ — парциальное давление кислорода в крови.

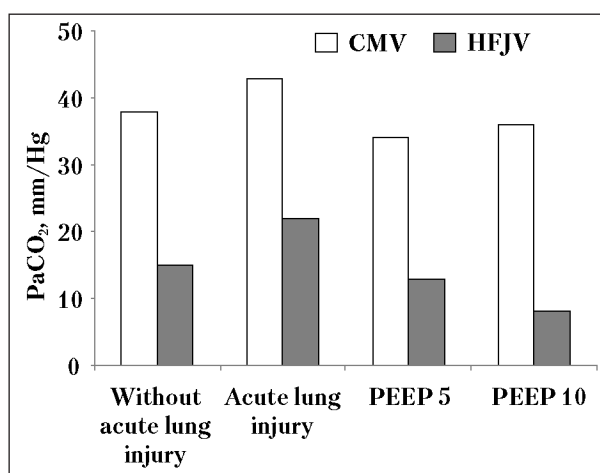
AaDO₂ увеличилась в обеих группах после повреждения легких, и уменьшилась после применения ПДКВ, хотя статистически значимых различий между двумя группами по этому параметру не отмечалось (табл. 2).

После моделирования ОРДС PaO₂ было низкое, но повысилось после применения ПДКВ в обеих группах. Артериальное давление в обеих группах снизилось после применения ПДКВ = 10 см вод. ст.

Лечение ОРДС направлено на улучшение оксигенации, а также на предупреждение дальнейшего повреждения легких. Выбор респираторной поддержки для пациентов с ОРДС требует правильного и обоснованного подбора такого режима ИВЛ, который имеет наименьшие осложнения, обеспечивает адекватное поступление кислорода, а также элиминацию углекислого газа [25, 27].

Проведение ТИВЛ при ОРДС сопряжено с высоким давлением вдоха, средним давлением в дыхательных путях, подавлением активности сурфактанта и риском респираторно-ассоциированного повреждения легких. ТИВЛ у больных с ОРДС имеет такие проблемы, как высокая инспираторная емкость и давление, высокое среднее давление в дыхательных путях, подавление активности сурфактанта и вероятность механического повреждения от респиратора [12]. Использование допустимой гиперкапнии с сопутствующим контролируемым дыхательным ацидозом или обратного соотношения времени вдоха и выдоха, предотвращает высокие уровни инспираторного давления и чрезмерное растяжение легких, но критикуется рядом авторов [20]. По этой причине рекомендуется использовать ВЧС ИВЛ с целью уменьшения ИВЛ-ассоциированного повреждения легких [22].

Преимущество ВЧВ у пациентов с ОРДС заключается в том, что турбулентный поток обеспечивает непрерывную вентиляцию альвеол и открытие ранее закрытых дыхательных путей. Это приводит к уменьшению внутрилегочного шунта и увеличению функционального остаточного объема легких [22].

Рис. 3. Разница PaCO₂ в группах.Fig. 3. PaCO₂ in groups.

Note (примечание): Without lung injury — без повреждения; with ARDS — с ОРДС; PEEP of 5 cm H₂O — с ПДКВ 5 см вод. ст.; PEEP of 10 cm H₂O — ПДКВ 10 см вод. ст.; CMV — традиционная искусственная вентиляция легких; HFJV — высокочастотная струйная вентиляция легких; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в крови.

the whole experiment PaCO₂ in 2nd group was lower than that in 1st group (Fig. 3).

The research included ARDS modeling by administration of aut thromboplastin. Gas exchange, oxygenation and hemodynamic stability during application of PEEP in HFV were compared to that in CMV. Although PaO₂ was low after ARDS was modeled, it obviously increased after application of PEEP in both groups. Blood pressure did not change in both groups after application of PEEP of 5 cm H₂O, but it decreased after PEEP was raised to 10 cm H₂O.

Modern treatment of ARDS is aimed at oxygenation improvement and prevention of further lung injury. Choice of respiratory support for patients with ARDS demands correct and valid selection of ventilation mode that has less complications, supports adequate oxygen supply and elimination of carbon dioxide [25, 27]. CMV in patients with ARDS may cause problems such as high inspiratory volume and high pressure, high mean pressure in airways, decrease in surfactant activity and possibility of ventilator-associated mechanical injury [12]. Several methods of mechanical ventilation should be chosen to protect lungs, and permissive hypercarbia with associated controlled respiratory acidosis or reverse relation of inspiratory and expiratory time might be employed. Besides, we can prevent high values of maximal inspiratory pressure and excessive expansion of the lungs, but there is contradiction as to these effects [20]. Therefore, some authors recommend using HFV to decrease ventilation-associated injury of the lungs [22].

Significant advantage of HFV in patients with ARDS is that high frequency impulses result in turbulent flow, continuous ventilation of alveoli and opening of closed airways. These all lead to relative stable pulmonary capacity, prevention of uneven alveolar expansion and atelectasis, decrease in pulmonary shunt and increase in oxygenation with low inspiratory pressure [22]. HFV is the effective approach to the complex intensive care of ARDS, and in this situation immune response to lung injury changes and fluctuations in pressure are minimal while hemodynamic stability is maintained.

In HFV gas exchange depends on the flow rate, mechanical features of ventilator, catheter size, forcing pres-

Acute Lung Injury

При ВЧС ИВЛ газообмен зависит от скорости воздушной струи, диаметра и длины катетера, давления вдоха, частоты дыхания, соотношения I:E и уровня ПДКВ [21]. Применение ПДКВ увеличивает функциональный остаточный объем и открывает «закрытые» альвеолы [17].

При этом, эффектами ПДКВ являются: повышение внутригрудного давления, уменьшение венозного возврата к сердцу, и в итоге — снижение минутного объема и гипотензия. Кроме того, эти эффекты наиболее выражены у больных с гиповолемией [13]. Отмечали падение артериального давления во 2-й группе с применением ПДКВ = 5 см вод. ст. после моделирования ОРДС. Применение ПДКВ = 10 см вод. ст. привело к падению артериального давления в обеих группах. ВЧВ вызывает меньшее изменение внутригрудного давления, чем ТИВЛ [24]. Однако, в нашем исследовании животные 2-й группы имели в среднем меньшее артериальное давление, чем в 1-й группе. Мы объясняем это наблюдение формированием ауто-ПДКВ при проведении ВЧС ИВЛ [19].

Заключение

Применение ПДКВ у крыс с ОРДС эффективно улучшает оксигенацию крови, как при ВЧС ИВЛ, так и при ТИВЛ. ПДКВ = 5 см вод. ст. улучшает оксигенацию крови без значительного падения артериального давления. Использование ПДКВ низкого уровня более эффективно улучшает газообмен, чем ПДКВ высокого уровня при лечении гипоксемии.

Литература

1. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-13>
2. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундиков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
3. Марченко Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 22–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>
4. Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>
5. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 4143721
6. Акалаев Р.Н., Сабиров Д.М., Шарипова В.Х., Россталная А.Л. Высокочастотная вентиляция легких: новое — это хорошо забытое старое. *Вестн. экстренной медицины*. 2013; 4: 100–106.
7. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3 Pt 1): 818–824. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.149.3.7509706>. PMID: 7509706
8. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. PMID: 10793167
9. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 294–323. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.157.1.9604014>. PMID: 9445314
10. Невзоров В.К., Власенко А.В., Остатченко Д.А., Радаев С.Б., Галушко С.В., Арапова О.А., Митрохин А.А. Оптимизация параметров ИВЛ у больных с синдромом острого паренхиматозного повреждения легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 1: 18–23. PMID: 10199039
11. Brower R.G., Ware L.B., Berthiaume Y., Matthay M.A. Treatment of ARDS. *Chest*. 2001; 120 (4): 1347–1367. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1347>. PMID: 11591581
12. sure, respiratory rate, I:E relation and PEEP [21]. Out of these parameters PEEP is used to improve oxygenation in case of respiratory failure. In patients with ARDS application of PEEP improves pulmonary shunt (despite of clinical contradiction), helps respiratory muscles decreasing the work for breathing, increases functional residual capacity and opens closed alveoli to raise oxygenation [17]. In addition, PEEP reduces surfactant loss and prevents pulmonary collapse.
13. Besides, side effects of PEEP are the increase in intrathoracic pressure, decrease in venous return into the heart, disturbance of cardiac filling and as a result, reduction in cardiac output and hypotension. Furthermore, these side effects are more severe in patients with hypovolemia [13]. Actually, we showed the decrease in arterial blood pressure in group 2 with application of PEEP of 5 cm H₂O after ARDS. Moreover, when PEEP of 10 cm H₂O was applied, both groups had obvious drop in arterial pressure, which indicated that high values of PEEP reduced arterial pressure much more. In addition, HFV resulted in less changing the intrathoracic pressure compared to CMV, which in turn should maintain hemodynamic stability [24]. However, we could not reveal such effect in our research and in patients of group 2 there was less arterial blood pressure than in patients of group 1. We explain this observation increased forcing pressure in patients from group 2, and rise in expiratory pulmonary volume with application of HFV possess similar effects on arterial blood pressure as PEEP [19].

Conclusion

Application of PEEP in rats with ARDS effectively improved oxygenation in both HFV and CMV. Moreover, because PEEP of 5 cm H₂O improved oxygenation without significant drop in arterial blood pressure, we suggested that the use of PEEP of low values enhanced gas exchange more effectively than that of high values in the treatment of hypoxemia in ARDS.

References

1. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N. Vybora sposoba optimizatsii PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Choice of a procedure for optimizing positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-13>. [In Russ.]
2. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundikov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
3. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 22–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimizatsiya PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom, vyzvannym pryamymi i nepryamymi povrezhdayushchimi faktorami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>. [In Russ.]
5. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 4143721
6. Akalaev R.N., Sabirov D.M., Sharipova V.Kh., Rosstalnaya A.L. Vysokochastotnaya ventilyatsiya legkikh: novoe — eto khorosho zabytie staroe. [High frequency ventilation: new is well forgotten old]. *Vestnik Ekstremoi Meditsiny*. 2013; 4: 100–106. [In Russ.]
7. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3 Pt 1): 818–824. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.149.3.7509706>. PMID: 7509706
8. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. PMID: 10793167

12. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1113–1120. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct074213>. PMID: 17855672
13. Зислин Б.Д., Конторович М.Б., Чистяков А.В. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких. Екатеринбург: Медицинская книга; 2010: 312.
14. Кассиль В.Л., Выхигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М.: Медицина; 2004: 480.
15. Fan E, Stewart T.E. New modalities of mechanical ventilation: high-frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (4): 615–625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.06.008>. PMID: 17085250
16. Акалаев Р.Н., Абдикхамов А.Н., Махмудов М.А., Красненкова М.Б., Шарипова В.Х., Россталная А.Л., Барашкин И.Н. Первый опыт применения высокочастотной вентиляции легких во время оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования трахеи. *Вестн. экстренной медицины.* 2010; 4: 68–70.
17. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 2). *Вестн. интенс. терапии.* 2001; 1: 9–14.
18. Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения церебральной гемодинамики при различных способах респираторной поддержки у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Мат-лы науч.-практ. конф. «Хроническая цереброваскулярная недостаточность». Ташкент; 2010: 176–177.
19. Хаджибаев А.М., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Махкамов К.Э., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения мозговой гемодинамики при высокочастотной вентиляции у пациентов с тяжелой мозговой травмой. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 75.
20. Delong P, Murray J.A., Cook C.K. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Dial.* 2006; 19 (6): 517–524. PMID: 17150053
21. Wheeler A.P., Bernard G.R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet.* 2007; 369 (9572): 1553–1564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60604-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60604-7). PMID: 17482987
22. Abe K, Oka J, Takahashi H, Funatsu T, Fukuda H, Miyamoto Y. Effect of high-frequency jet ventilation on oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic aneurysm surgery. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0352-y>. PMID: 16421668
23. Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 251–261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>. PMID: 17368169
24. Rouby J.J., Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 1182–1186. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.165.8.2105122>. PMID: 11956065
25. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (5): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-5-12>
26. Голубев А.М., Сундуков Д.В. Последовательность и сроки развития морфологических признаков острого повреждения легких при черепно-мозговой и сочетанной травме. Мат-лы симпозиума «Патогенез и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний». Москва, 14–15 октября 2003 г. М.; 2003: 26–29.
27. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>
28. Huh I.Y., Jo M.S., Choi I.C. The effect of high frequency jet ventilation with partial liquid ventilation in saline lavaged lung injury in the rabbit. *Korean J. Anesthesiol.* 2004; 46: 96–108.
29. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 294–323. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.157.1.9604014>. PMID: 9445314
30. Neverin V.K., Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Radaev S.B., Galushko S.V., Arapova O.A., Mitrokhin A.A. Optimizatsiya parametrov IVL u bol'nykh s sindromom ostrogo parenkhimatoznogo povrezhdeniya legkikh. [Optimization of artificial respiration parameters in patients with acute pulmonary parenchymal damage syndrome]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 1999; 1: 18–23. PMID: 10199039. [In Russ.]
31. Brower R.G., Ware L.B., Berthiaume Y., Matthay M.A. Treatment of ARDS. *Chest.* 2001; 120 (4): 1347–1367. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1347>. PMID: 11591581
32. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1113–1120. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct074213>. PMID: 17855672
33. Зислин Б.Д., Конторович М.Б., Чистяков А.В. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких. [High-frequency jet ventilation]. Екатеринбург: Meditsinskaya Kniga; 2010: 312. [In Russ.]
34. Kasil V.L., Vyzhigina M.A., Leskin G.S. Iskuststvennaya i vspomogatel'naya ventilyatsiya legkikh. [Artificial and secondary ventilation]. Moscow: Meditsina Publishers; 2004: 480. [In Russ.]
35. Fan E, Stewart T.E. New modalities of mechanical ventilation: high-frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (4): 615–625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.06.008>. PMID: 17085250
36. Akalaev R.N., Abdikhakimov A.N., Makhmudov M.A., Krasnenkova M.B., Sharipova V.Kh., Rosstalnaya A.L., Barashkin I.N. Pervyi opyt primeneniya vysokochastotnoi ventilyatsii legkikh vo vremya operativnogo vmeshatel'stva po povodu zlokachestvennogo novoobrazovaniya trachei. [The first experience of using high-frequency artificial pulmonary ventilation during the operative intervention on the malignant tumour of the trachea]. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny.* 2010; 4: 68–70. [In Russ.]
37. Kasil V.L., Zolotokrylina E.S. Ostriy rеспираторный дистресс-синдром v svete sovremennykh predstavlenii (chast 2). [Acute respiratory distress syndrome in the light of present-day views (part 2)]. *Vestnik Intensivnoy Terapii.* 2001; 1: 9–14. [In Russ.]
38. Sabirov D.M., Akalaev R.N., Krasnenkova M.B., Rosstalnaya A.L., Dadaev Kh.Kh. Izmeneniya tserebralnoi gemodinamiki pri razlichnykh sposobakh respiratornoi podderzhki u bol'nykh s tyazheloi cherepno-mozgovoi travmoi. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost». [Changes in measurements of cerebral hemodynamics in various methods of respiratory support in patients with severe craniocerebral trauma. Proceedings of the scientific-practical conference «Chronic cerebrovascular failure»]. Tashkent; 2010: 176–177. [In Russ.]
39. Khadzhibaev A.M., Sabirov D.M., Akalaev R.N., Makhkamov K.E., Krasnenkova M.B., Rosstalnaya A.L., Dadaev Kh.Kh. Izmeneniya mozgovoi gemodinamiki pri vysokochastotnoi ventilyatsii u patsientov s tyazheloi mozgovoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Alterations of cerebral hemodynamic in high-frequency ventilation in patients with severe brain injury. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 75. [In Russ.]
40. Delong P, Murray J.A., Cook C.K. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Dial.* 2006; 19 (6): 517–524. PMID: 17150053
41. Wheeler A.P., Bernard G.R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet.* 2007; 369 (9572): 1553–1564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60604-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60604-7). PMID: 17482987
42. Abe K, Oka J, Takahashi H, Funatsu T, Fukuda H, Miyamoto Y. Effect of high-frequency jet ventilation on oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic aneurysm surgery. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0352-y>. PMID: 16421668
43. Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 251–261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>. PMID: 17368169
44. Rouby J.J., Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 1182–1186. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.165.8.2105122>. PMID: 11956065
45. Golubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. Patogenez i morfologiya ostrogo povrezhdeniya legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Acute pulmonary lesion: pathogenesis and morphology. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (5): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-5-12>. [In Russ.]
46. Golubev A.M., Sundukov D.V. Posledovatel'nost i sroki razvitiya morfologicheskikh priznakov ostrogo povrezhdeniya legkikh pri cherepno-mozgovoi i sochetannoi travme. Materialy simpoziuma «Patogenez i patologicheskaya anatomiya kriticheskikh, terminalnykh i postreanimatsionnykh sostoyanii». Moscow, 14–15 oktyabrya 2003 g. [The sequence and time of development of the morphological signs of acute lung injury in brain and concomitant trauma. Proceedings of the symposium on the pathogenesis and pathological anatomy of critical, terminal, and postresuscitation states. Moscow, 14–15 October 2003]. Moscow; 2003: 26–29. [In Russ.]
47. Moroz V.V., Golubev A.M. Printsipy diagnostiki rannikh proyavlenii ostrogo povrezhdeniya legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>. [In Russ.]
48. Huh I.Y., Jo M.S., Choi I.C. The effect of high frequency jet ventilation with partial liquid ventilation in saline lavaged lung injury in the rabbit. *Korean J. Anesthesiol.* 2004; 46: 96–108.

Поступила 21.03.14

Submitted 21.03.14

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ АДСОРБЦИИ ЭНДОТОКСИНА ПРИ СЕПСИСЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н. Д. Ушакова, А. Н. Шевченко, М. В. Четвериков, Е. Ю. Златник, Т. А. Зыкова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Results of Using Selective Endotoxin Adsorption in Cancer Patients with Sepsis

N. D. Ushakova, A. N. Shevchenko, M. V. Chetverikov, E. Yu. Zlatnik, T. A. Zyкова

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность применения селективной ЛПС-адсорбции при грамтрицательном сепсисе, развившемся в послеоперационном периоде у онкологических больных. **Материал и методы.** Обследовано 47 больных в возрасте от 47 до 84 лет (11 женщин и 36 мужчин), подвергнутых хирургическому вмешательству по поводу онкологических заболеваний, послеоперационный период которых осложнился развитием грамтрицательного сепсиса. Больные были разделены на 2 группы — контрольную и основную. Контрольная группа — 15 человек, получавших стандартную терапию, основная группа — 32, которым была применена ЛПС-адсорбция с иммобилизованным полимиксином В. **Результаты.** После завершения программы селективной ЛПС-адсорбции в 87,5% случаев наблюдали регресс клинических признаков сепсиса, статистически значимое снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, улучшение биохимических показателей крови. У 89% больных регистрировали снижение исходно высоких показателей активности эндотоксина от >0,6 ед. до <0,4 ед. После заключительного сеанса ЛПС-адсорбции отмечено снижение потребности в вазопрессорной поддержке в связи с оптимизацией «гемодинамического профиля». В 15 из 26 случаев после проведения курсов селективной адсорбции эндотоксина необходимости в продолжении органозаместительной терапии не было. Летальность (28-дневная) в основной группе составила 25,0%, в контрольной — 53,3%. **Заключение.** Включение в комплекс интенсивной терапии грамтрицательного сепсиса метода ЛПС-адсорбции является патогенетически обоснованным и позволяет эффективно купировать проявления системного воздействия бактериального эндотоксина. Раннее и своевременное применение метода ЛПС-адсорбции обеспечивает ингибирование иницирующего стимула, что позволяет предупредить прогрессирование септического процесса, развитие тяжелого сепсиса и септического шока, улучшает результаты лечения госпитального периода онкологических больных. **Ключевые слова:** грамтрицательный сепсис, ЛПС-адсорбция с иммобилизованным полимиксином В.

Objective: to study the clinical efficiency of using selective lipopolysaccharide (LPS) adsorption in postoperative gram-negative sepsis in cancer patients. **Subjects and methods.** Examinations were made in 47 patients (11 women and 36 men) aged 47 to 84 years, who had been operated on for cancer and whose postoperative period had been complicated by gram-negative sepsis. The patients were divided into 2 groups: 1) 15 patients who received standard therapy (a control group); 2) 32 who had LPS adsorption using immobilized polymyxin B (a study group). **Results.** Upon completion of the selective LPS adsorption program, there was regression of the clinical signs of sepsis, statistically significantly lower peripheral blood leukocyte and neutrophil levels, and better blood biochemical parameters in 87.5% of cases. High baseline endotoxin activity decreased from >0.6 to <0.4 units in 89% of the patients. After the final session of LPS adsorption, the need for vasopressor support reduced due to hemodynamic profile optimization. After selective endotoxin adsorption cycles, 15 of 26 cases did not need to continue organ replacement therapy. Twenty-eight-day mortality rates in the study and control groups were 25.0 and 53.3%, respectively. **Conclusion.** Incorporation of LPS adsorption into a set of intensive therapy for gram-negative sepsis is pathogenetically substantiated and can effectively abolish the manifestations of the systemic effects of bacterial endotoxin. The early and timely use of LPS adsorption provides inhibition of an initiating stimulus, which makes it possible to prevent the progression of a septic process and the development of severe sepsis and septic shock and improves the results of therapy in cancer inpatients. **Key words:** gram-negative sepsis, lipopolysaccharide adsorption using immobilized polymyxin B.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-32-38

Адрес для корреспонденции:

Ушакова Наталья Дмитриевна
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Correspondence to:

Ushakova Natalia Dmitrievna
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Введение

Несмотря на значительные успехи в области фундаментальных исследований, фармакологии, клинической медицины инфекционные осложнения и сепсис остаются одной из основных причин смерти при критических состояниях [1–4]. По данным современной литературы в мире регистрируется примерно 18 млн случаев при смертности более 30% при тяжелом сепсисе и более 50% при септическом шоке [5, 6]. Встречаемость сепсиса у онкологических больных в 4–8 раз чаще, чем в общей популяции больных, а госпитальная летальность составляет 10% среди всех причин смерти [7]. При лечении злокачественных новообразований хирургические вмешательства являются главным методом лечения у подавляющего большинства больных. По данным ВОЗ в мире в год выполняется 31 млн онкологических операций. В свою очередь, в их структуре расширенные радикальные вмешательства составляют большую часть. Эти операции, как правило, сопровождаются массивным повреждением тканей, большой кровопотерей. Агрессивность проводимых хирургических вмешательств и анестезиологического пособия; частота изначального инфицирования опухоли в процессе развития онкологического процесса; вторичный иммунодефицит, сопровождающий его течение; значительный процент больных пожилого и старческого возраста, имеющих тяжелые сопутствующие соматические заболевания; необходимость проведения в предоперационном периоде полихимиотерапии и лучевого лечения, а в раннем послеоперационном периоде — высокоинвазивного интенсивного лечения и комбинированной антибиотикотерапии определяют высокий риск развития у онкологических больных гнойно-септических осложнений [7–10].

В настоящее время сепсис рассматривается как «...патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» [11], который сопровождается нарушениями гомеостаза, как неконтролируемого каскада изменений в системах воспаления, коагуляции и фибринолиза, происходящих одновременно, как цикл автоматического наложения взаимобусловленных процессов с последующими нарушениями микроциркуляции и тканевой оксигенации, развитием метаболических расстройств вследствие митохондриальной дисфункции. Как результат уникальной комбинации в ответ на инфекцию клеточных, метаболических, сосудистых и воспалительных нарушений развивается органная дисфункция и полиорганная недостаточность (ПОН) [12, 13].

Согласно современным представлениям, эндотоксин — бактериальный липополисахарид (ЛПС) считается самым мощным медиатором микробного происхождения и играет ключевую роль в патогенезе сепсиса, являясь наиболее важным из патоген-ассоциированных молекул сигнализации (*pathogen-associated molecular pattern, PAMP*). Бактериальный эндотоксин — постоянный структурный компонент наружной кле-

Introduction

Despite considerable progress in fundamental medicine, pharmacology and clinical medicine infectious complications and sepsis remains a major cause in critical conditions [1–4]. Approximately 18 million cases with more than 30% mortality from severe sepsis and 50% from septic shock are reported each year worldwide [5, 6]. The incidence of sepsis in patients with cancer is 4–8 times more frequent than in general population of patients, and in-hospital mortality is 10% of all causes of death [7]. Surgery is the main method in the treatment of malignant tumors for the vast majority of patients. According to the WHO, 31 million cancer surgeries are performed in the world per year. In turn, extended radical interventions constitute the majority of them. These operations are usually accompanied by massive tissue damage and blood loss. The aggressiveness of the surgical procedures and anesthetic support; frequency of the initial infection of the tumor in the process of cancer development; accompanying secondary immunodeficiency; significant percentage of patients of elderly and senile age with severe medical comorbidity; the need for preoperative chemotherapy and radiation therapy, and in the early postoperative period — highly invasive intensive treatment and combined antibiotic therapy determine a high risk of developing of suppurative-septic complications in cancer patients [7–10].

Currently, sepsis is seen as «...a pathological process, based on the reaction of the organism in the form of generalized inflammation due to infection of different nature» [11], which is accompanied by disturbances of homeostasis that include uncontrolled cascade of changes occurs simultaneously in the inflammation, coagulation and fibrinolysis systems/ Pathogenesis of sepsis is considered as a cycle of automatic imposition of interrelated processes leading to subsequent destruction of microcirculation, alteration of tissue oxygenation and mitochondrial dysfunction that results in development of metabolic disorders. Organ dysfunction and multiple organ failure develop as a result of the unique combination of metabolic, vascular and inflammatory disorders in response to infection [12, 13].

According to modern ideas, endotoxin — bacterial lipopolysaccharide (LPS) — is the most potent mediator of microbial origin and plays a key role in the pathogenesis of sepsis, being the most known pathogen-associated molecular pattern (PAMP). Bacterial endotoxin is a permanent structural component of the outer cell wall of gram-negative bacteria, which is necessary for vital activity of the latter. According to the chemical structure it is lipopolysaccharide (LPS). The cell wall of each bacterium includes up to 4 million LPS molecules. LPS acts as a signaling molecule, which timely warns about the possibility of the implementation of gram-negative bacteria into the body. Endotoxin has an extensive set of pathogenic qualities that manifest themselves only when its concentration in the general circulation exceeds the physiologically acceptable norms and / or in case of failure of anti-endotoxin immunity. When endotoxin is released in the systemic circulation

точной стенки грамотрицательных бактерий, который необходим для поддержания жизнедеятельности последних. По структуре это липополисахарид (ЛПС). Клеточная стенка каждой бактерии включает до 4 млн молекул ЛПС. ЛПС выступает в роли сигнальной молекулы, своевременно предупреждающей о возможности внедрения грамотрицательных бактерий во внутреннюю среду организма. Эндотоксин обладает обширным набором патогенных качеств, которые проявляют себя только тогда, когда его концентрация в общем кровотоке превышает физиологически допустимые нормы и/или при недостаточности антиэндотоксинового иммунитета. При высвобождении эндотоксина в системный кровоток происходит незамедлительная реакция моноцитов, которые связываются с последним и запускают воспалительный ответ. В результате активации моноцитов в реакцию вступают липопротеины, которые с помощью липида А также связывают эндотоксин, фиксированный моноцитами. Эта реакция направлена на ингибирование развития воспалительного ответа [14]. При избыточности высвобождения ЛПС в системный кровоток реакция моноцитов превалирует над липопротеин-опосредованным удалением ЛПС, что в свою очередь индуцирует генерализацию воспалительного ответа. Таким образом, ЛПС является ключевой сигнальной молекулой в патогенезе инфекции, воспаления, сепсиса, ПОН и септического шока. Следует подчеркнуть, что потенциальные последствия высвобождения ЛПС обусловлены реакцией гомеостаза на ЛПС, а не внутренними свойствами самого эндотоксина [15, 16]. Клинические исследования последних лет свидетельствуют, что высокий уровень активности эндотоксина в системном кровотоке коррелирует у больных сепсисом с худшими клиническими исходами [17]. Это является патогенетическим обоснованием к включению в комплекс интенсивного лечения грамотрицательного сепсиса антиэндотоксиновой терапии.

Накопленный к настоящему времени в мире клинический опыт свидетельствует, что гемоперфузия с полимиксином-В представляет собой новый и перспективный метод лечения, способный оказывать положительное влияние на выживаемость больных сепсисом [18–21].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность применения селективной ЛПС-адсорбции при грамотрицательном сепсисе, развившемся в послеоперационном периоде у онкологических больных.

Материал и методы

В рамках одноцентрового рандомизированного слепого исследования обследовали 47 больных в возрасте от 47 до 84 лет (11 женщин и 36 мужчин), подвергнутых хирургическому вмешательству по поводу онкологических заболеваний на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, послеоперационный период которых осложнился развитием сепсиса.

Критерии включения в исследование:

I. Клинические признаки сепсиса [22]:

— регистрация в течение предыдущих 24 часов двух и более признаков ССВО: температура тела $>38,3^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$;

immediate response of monocytes occurs to bind to the latter and trigger an inflammatory response. Monocytes bind lipoproteins via cel-surface lipid A. This reaction is directed to inhibit the inflammatory response [14]. In case of excessive release of LPS into the systemic circulation monocyte reaction predominates over lipoprotein-mediated removal of the LPS, which in turn induces generalization of inflammatory response. Thus, LPS is a key-signaling molecule in the pathogenesis of infection, inflammation, sepsis, septic shock and multiple organ failure. It should be emphasized that the potential consequences of the LPS release are caused by a reaction of the homeostasis, not by intrinsic properties of the endotoxin [15, 16]. Clinical studies in recent years show that high levels of endotoxin activity in the systemic circulation in patients with sepsis correlate with worse clinical outcomes [17]. This is a pathogenic rationale for inclusion of anti-endotoxin therapy in the complex of gram-negative sepsis intensive treatment.

Worldwide clinical experience to date suggests that hemoperfusion with Polymyxin B is a new and promising method of treatment that can have a positive effect on the survival of patients with sepsis [18–21].

Aim of the study. To study the clinical efficacy of using the selective LPS-adsorption in case of gram-negative sepsis, which developed in the postoperative period in patients with cancer.

Materials and Methods

Within the framework of a single-site, randomized, blinded study 47 patients aged 47 to 84 years (11 women and 36 men) who underwent cancer surgery and their postoperative period was complicated by the development of gram-negative sepsis were examined.

Criteria for inclusion in the study:

I. Clinical signs of sepsis [22]:

— Two or more SIRS signs registered during last 24 hours:

Body temperature $> 38.3^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; heart rate > 90 / min; tachypnea > 20 / min or the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO_2) less than 32 mm WG; leukocyte count — more than 12×10^9 / L, or less than 4×10^9 / L, or more than 10% of immature cell forms;

— Clinical signs of organ dysfunction:

Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); acute oliguria (urine output < 0.5 mL / kg / h for at least 2 hours despite adequate fluid resuscitation; increased creatinine level > 0.4 mM; violation of coagulation parameters ($\text{INR} > 1.5$ or $\text{aPTT} > 60$ s); intestinal parietic manifestations; thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^9$ / L; hyperbilirubinemia (total bilirubin level > 70 mM); violation of tissue perfusion, hyperlactatemia > 1 mM); hemodynamic violations (hypotension — $\text{SBP} < 90$ mmHg, $\text{MAP} < 70$ mmHg or decrease of $\text{SBP} > 40$ mmHg below normal values for this age.

II. Blood level of procalcitonin (PCT) more than 2 ug/ml.

III. Endotoxin activity (EA) according to EAA-test — > 0.6 units.

Exclusion criteria: terminal condition of the patient, massive bleeding, need for surgical treatment of purulent inflammation site.

The patients were divided into 2 groups — control and main. The control group included 15 people who received standard therapy, the main group comprised of 32 patients, in which LPS-adsorption with immobilized Polymyxin B was employed.

Standard therapy was performed according to international guidelines for the treatment of sepsis — Surviving Sepsis

ЧСС > 90/мин.; тахипноэ > 20/мин. или напряжение углекислоты в артериальной крови (раСО₂) менее 32 мм вод. ст.; количество лейкоцитов более 12×10^9 /л или менее 4×10^9 /л, либо более 10% незрелых клеточных форм;

— наличие клинических признаков органной дисфункции:

артериальная гипоксемия (РаО₂/FiO₂ < 300); острая олигурия (диурез < 0,5 мл/кг/час не менее 2 часов, несмотря на адекватную инфузионную терапию; увеличение креатинина крови > 0,4 мкмоль/л; нарушение показателей коагуляции (INR > 1,5 или АЧТВ > 60 с); паретические проявления со стороны кишечника; тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 100×10^9 /л; гипербилирубинемия (общий билирубин крови > 70 мкмоль/л); нарушения тканевой перфузии гиперлактатемия > 1 ммоль/л; гемодинамические нарушения (артериальная гипотензия — САД < 90 мм рт. ст., МАР < 70 мм рт. ст. или снижение САД > 40 мм рт. ст. ниже нормы для данного возраста).

II. Уровень прокальцитонина крови (PCT) более 2 нг/мл.

III. Активность эндотоксина (АЭ) по данным ЕАА-теста — > 0,6 ед.

Критерии исключения: терминальное состояние больного, массивное кровотечение, необходимость хирургической санации очага гнойного воспаления.

Все больные были разделены на 2 группы — контрольную и основную. Контрольную группу составили 15 человек, получавших стандартную терапию сепсиса, в основную группу вошли 32 больных, стандартная терапия которым была дополнена экстракорпоральной антиэндотоксиновой терапией — ЛПС-адсорбцией. Стандартную терапию проводили согласно международным рекомендациям по лечению сепсиса — Surviving Sepsis Campaign, Sepsis Campaign: International Guidelines, 2012 [22]. Группы больных по полу, возрасту, нозологическим формам онкологического процесса, характеру и объему хирургического вмешательства, тяжести септического процесса были однородны. Следует отметить, что у 44 из 47 (93,6%) исследуемых больных диагностировали III стадию онкологического заболевания (у 30 из 32 больных основной и у 1 из 15 больных контрольной группы), в 3 (6,4%) случаях регистрировали II стадию онкологического процесса.

Причиной развития сепсиса у 15 больных (31,9%) был перитонит, 8 (17,0%) — пневмония, 8 (17,0%) — мочевиная инфекция, 6 (12,8%) — панкреатит, 5 (10,7%) — эмпиема плевры, 4 (8,5%) — раневая инфекция, 1 (2,1%) — ангиогенная инфекция.

При оценке тяжести состояния больных по шкале APACHE-II средний балл составлял $24,3 \pm 6,3$ (в основной группе — $23,2 \pm 5,5$; в контрольной — $24,6 \pm 6,1$). У 38 из 47 (80,9%) больных регистрировали развитие ПОН (в основной группе — у 32 из 44 больных; в контрольной — у 6 из 15 больных). Средний балл по шкале SOFA был $9,2 \pm 2,7$ (в основной группе — $9,4 \pm 2,5$; в контрольной — $8,7 \pm 2,6$). При этом в 26 из 38 (55,3%) случаев (в основной группе — у 22 из 32 больных; в контрольной — у 4 из 6 больных) тяжесть нарушений функций жизненно-важных органов определяла необходимость проведения органозамещающей терапии (ИВЛ, гемофильтрация/гемодиализация).

Всем больным проводили микробиологические исследования. Изоляцию микроорганизмов осуществляли по стандартным методикам. Определяли видовую принадлежность изолированных штаммов. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам осуществляли диско-диффузионным методом. Исследования проводили с использованием автоматической биохимической системы VITEK 2 (bioMérieux, Франция). Выявление генов карбапенемаз групп KPC и OXA-подобных, метало-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Интерпретацию результатов выполняли в соответствии с критериями и рекомендациями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility

Campaign, Sepsis Campaign: International Guidelines, 2012 [22]. Группы пациентов были подобны по полу, возрасту, клиническим проявлениям сепсиса, характеру и объему хирургического вмешательства, тяжести септического процесса. Следует отметить, что у 44 из 47 (93,6%) исследуемых больных диагностировали III стадию онкологического заболевания (у 30 из 32 больных основной и у 1 из 15 больных контрольной группы), в 3 (6,4%) случаях регистрировали II стадию онкологического процесса.

В 15 пациентах (31,9%) сепсис был вызван перитонитом, в 8 пациентах (17,0%) пневмонией, в 8 пациентах (17,0%) — инфекцией мочевыводящих путей, в 6 пациентах (12,8%) — панкреатитом, в 5 пациентах (10,7%) — абсцессом легкого, в 4 пациентах (8,5%) — раневой инфекцией, в 1 пациенте (2,1%) — ангиогенной инфекцией.

Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE-II была $24,3 \pm 6,3$ (в основной группе — $23,2 \pm 5,5$; в контрольной — $24,6 \pm 6,1$). В 38 из 47 (80,9%) пациентов развивался полиорганная недостаточность (в основной группе — у 32 из 44 пациентов, в контрольной — у 6 из 15 пациентов). Средний балл по шкале SOFA был $9,2 \pm 2,7$ (в основной группе — $9,4 \pm 2,5$; в контрольной — $8,7 \pm 2,6$). В то же время в 26 из 38 (55,3%) пациентов (в основной группе — у 22 из 32 пациентов, в контрольной — у 4 из 6 пациентов) тяжесть нарушений функций жизненно-важных органов определяла необходимость проведения интенсивной терапии (механической вентиляции, гемодиализа/гемофильтрации).

Всем пациентам проводили микробиологические исследования. Изоляцию микроорганизмов осуществляли по стандартным методикам. Определяли видовую принадлежность изолированных штаммов. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом. Исследования проводили с использованием автоматической биохимической системы VITEK 2 (bioMérieux, Франция). Выявление генов карбапенемаз групп KPC и OXA-подобных, метало-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Интерпретацию результатов выполняли в соответствии с критериями и рекомендациями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Микробиологическое подтверждение сепсиса было получено в 30 из 47 (63,8%) случаев (в основной группе — у 25 из 32 пациентов, в контрольной — у 5 из 15 пациентов). Грамотрицательные инфекции были вызваны K. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii, E. coli, S. aureus.

Прокальцитонин в крови и активность эндотоксина в крови были исследованы в дополнение к общеклиническим исследованиям.

Прокальцитонин (PCT) в крови был исследован с помощью полуколичественного теста Brahms PCT-Q (Brahms Diagnostica, Германия). Для исследования активности эндотоксина в крови, основанной на реакции эндотоксина (липолисахарида) с антителами, использовался метод хемилюминесценции с помощью Smart Line Tube Illuminometer (Berthold Detection Systems GmbH, Германия) с набором иммунодиагностических реагентов EAA (EATM). Активность эндотоксина классифицировали как низкую (< 0,4 единицы), умеренную (от 0,4 до < 0,6 единицы) и высокую (> 0,6 единицы) [23].

Клинические и лабораторные исследования проводили в течение 24 часов после регистрации клинических признаков сепсиса до начала ЛПС-адсорбции, в течение 24 часов после окончания процедуры, в течение 24–48 часов после завершения анти-эндотоксина экстракорпоральной терапии.

ЛПС-адсорбцию проводили с помощью «Toray» картриджа с полистирольными волокнами, на которые ковалентно был зафиксирован полимиксин В. Процедура была начата в течение 4–24 часов после установления диагноза сепсиса. Венозный доступ был достигнут катетеризацией главного венозного сосуда с установкой двойного люмена венозного катетера. Скорость кровотока была $120–250$ мл/мин, гепаринизация — $800–1000$ единиц/час, продолжительность процедуры — от 120 до 240 минут. Гемоперфузия проводилась с интервалом в 24 часа. В случае сохранения/прогрессирования клинических и лабораторных признаков генерализованного воспаления и высоких уровней активности эндотоксина (> 0,6 единицы) ЛПС-адсорбцию повторяли. В 4 пациентах 1

Extracorporeal Detoxification In Sepsis

Testing). Микробиологическое подтверждение сепсиса получено в 30 из 47 (63,8 %) случаев (в основной группе — у 25 из 32 больных; в контрольной — у 5 из 15 больных). Грамотрицательная инфекция была представлена *K.pneumonia*, *Paeruginosa*, *Acinetobacter baum.*, *Enterococcus fecalis*.

Наряду с общеклиническими исследованиями изучали показатели прокальцитонина крови и активности эндотоксина в цельной крови.

Уровень прокальцитонина крови (PCT) определяли полуколичественным тестом Brahms PCT-Q фирмы Brahms Diagnostica (Germany). Тест на активность эндотоксина в цельной крови, основанный на реакции эндотоксина (липидополисахарида А) наружной клеточной мембраны грамотрицательных микроорганизмов с моноклональными эндотоксическими антителами, выполняли хемилюминесцентным методом на люминометре Smart Line Tube Illuminometer (Berthold Detection Systems GmbH, Germany) с использованием набора иммунодиагностических реагентов ЕАА^{ТМ}. Активность эндотоксина классифицировали как низкую (<0,4 ед.), умеренную (от 0,4 ед. до 0,6 ед.) и высокую (>0,6 ед.) [23].

Клинико-лабораторные исследования проводили в течение 24 часов после регистрации клинических признаков сепсиса, до проведения ЛПС-адсорбции, через 24 часа после окончания каждой процедуры, через 24–48 часов после завершения программы экстракорпоральной антиэндотоксиновой терапии.

ЛПС-адсорбцию выполняли с использованием картриджа фирмы «Toaga» с полистироловыми волокнами, на которых ковалентно фиксирован полимиксин-В. Процедуру начинали через 4–24 часа после установки диагноза сепсиса. Сосудистый доступ обеспечивали путем катетеризации магистрального венозного сосуда с установкой двупросветного венозного катетера. Скорость кровотока составляла 120–250 мл/мин., гепаринизация — 800–1000 ед./час, длительность процедуры — от 120 до 240 минут. Гемоперфузии выполняли с интервалом 24 часа. Показанием к проведению повторных процедур ЛПС-адсорбции являлось сохранение/прогрессирование клинико-лабораторных признаков генерализованного воспаления и высоких показателей (>0,6 ед.) активности эндотоксина. У 4 больных была выполнена 1 процедура ЛПС-адсорбции, у 26 — 2 и в 2 случаях — 3 процедуры.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.1» с вычислением критерия достоверности Стьюдента (*t*). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении ЛПС-адсорбции с использованием картриджа с иммобилизованным полимиксином В каких-либо нежелательных явлений нами отмечено не было.

Анализ проведенного клинико-лабораторного исследования показал, что включение в комплекс интенсивного лечения селективной ЛПС-адсорбции способствовало оптимизации характера течения генерализованного воспаления. Так у больных основной группы, в комплекс интенсивного лечения сепсиса которым был включен метод селективной ЛПС-адсорбции, наблюдали более ранний и выраженный регресс клинико-лабораторных проявлений генерализованного воспаления по сравнению с результатами, регистрируемыми в контрольной группе исследования.

После завершения программы селективной ЛПС-адсорбции у 28 из 32 больных наблюдали оптимизацию клинического течения генерализованного воспаления:

LPS-adsorption procedure was performed, in 26 patients - 2 procedures, and in 2 patients — 3 procedures.

Statistical analysis was performed using the program «Statistica 6.1» with the calculation of statistical significance by Student's *t*-test. Statistical differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion

LPS-adsorption with cartridge with immobilized Polymyxin B showed no adverse events.

Analysis of the conducted clinical and laboratory study has shown that the inclusion of selective LPS-adsorption in a set of intensive treatment optimized the flow pattern of generalized inflammation. In the main group, where the intensive treatment of sepsis included selective LPS-adsorption, earlier and the apparent regression of clinical and laboratory manifestations of generalized inflammation compared with those recorded in the control group was observed.

After completion of the selective LPS-adsorption program in 28 of 32 patients there was optimization of the clinical course of generalized inflammation: regression of hyperthermia, statistically significant lowering of leukocytes and neutrophils in the peripheral blood, improvement of blood biochemical parameters. In 29 of 32 patients the normalization of PCT levels and the reduction of endotoxin activity were noticed. EA values in these patients were less than 0.4 units. Statistically significant decrease of these parameters was observed only in 3 of 15 patients in the control group. In other 12 patients from the control group the levels of PCT and EA determined at the same study day had no significant changes from baseline values. After the final procedure of LPS-adsorption a significant improvement in hemodynamic parameters was observed in case of lower levels of EA. Against the background of inclusion of LPS-adsorption in complex of intensive treatment in 6 of 13 patients there was a reduction of more than 20% of the demand in vasopressor support in connection with the optimization of hemodynamic profile. Indicators of mean arterial pressure and heart rate changed respectively from 70.21 ± 1.77 mmHg and 108.21 ± 11.71 beats per min to 85.07 ± 3.22 mmHg and 76.25 ± 11.71 beats per min ($p < 0.05$). White blood cell count and the percentage of neutrophils decreased respectively from $17.6 \pm 6.17 \times 10^9$ / L and $86.4 \pm 3.7\%$ to $6.9 \pm 2.1 \times 10^9$ / L and $66.4 \pm 3.3\%$ ($p < 0.05$). In the control group during the study day no statistically significant changes were recorded. After the final procedure of sorption therapy in 15 of 26 patients with severe sepsis and MOF there was no need in further intensive care. At the same time a decrease in SOFA delta-score by 3.6 points after 72 hours was registered. In patients of control group the delta of this indicator after 72 hours was lower in comparison with the results obtained in main study group, and was 2.1 points ($p < 0.05$).

According to a trend, 28-day-long mortality in main group was more optimistic than in control study group. Only 8 of the 32 patients died in the main study group, whereas 8 out of 15 patients died in the control

регресс гипертермии, статистически значимое снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, улучшение биохимических показателей крови. В 29 из 32 случаев регистрировали нормализацию уровня РСТ и снижение уровня активности эндотоксина. Показатели АЭ у этих больных были ниже 0,4 ед. У больных контрольной группы только в 3 из 15 наблюдений отмечали статистически значимые снижение этих показателей. У 12 из 15 больных контрольной группы уровни РСТ и АЭ в те же сутки исследования существенных изменений по сравнению с исходными значениями не имели. После заключительной процедуры ЛПС-адсорбции при снижении значений АЭ наблюдали существенное улучшение гемодинамических показателей. На фоне включения в комплекс интенсивного лечения ЛПС-адсорбции у 6 из 13 больных отмечено снижение более чем на 20% потребности в вазопрессорной поддержке в связи с оптимизацией «гемодинамического профиля». Показатели среднего артериального давления и ЧСС изменились соответственно от $70,21 \pm 1,77$ мм рт. ст. и $108,21 \pm 11,71$ уд. в мин. до $85,07 \pm 3,22$ мм рт. ст. и $76,25 \pm 11,71$ уд. в мин. ($p < 0,05$). Количество лейкоцитов и процентного содержания нейтрофилов уменьшилось соответственно от $17,6 \pm 6,17 \times 10^9$ /л и $86,4 \pm 3,7\%$ до $6,9 \pm 2,1 \times 10^9$ /л и $66,4 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$). В контрольной группе в данные сутки исследования статистически значимых изменений не регистрировали. После заключительной процедуры сорбционной терапии у 15 из 26 больных тяжелым сепсисом и ПОН необходимости в дальнейшем проведении органозаместительной терапии не было. При этом регистрировали снижение дельта оценки по шкале SOFA на 3,6 баллов за 72 часа. У больных контрольной группы дельта этого показателя за 72 часа была ниже в сравнении с результатами, полученными в основной группе исследования, и составила 2,1 балла ($p < 0,05$).

Показатель 28-дневной летальности у больных основной группы был более оптимистичен в сравнении с контрольной группой исследования. В основной группе исследования умерли 8 из 32 больных, в контрольной — 8 из 15 больных. Взаимосвязи летального исхода сепсиса с выявленной при микробиологическом исследовании микрофлорой не было. Следует также отметить, что среднегодовая летальность у больных гнойно-септическими осложнениями, лечение кото-

group of people. There was no relationship between sepsis lethal outcome and microbial population identified in microbiological research. It should also be noted that the average annual mortality rate in patients with purulent-septic complications, who received treatment without the use of LPS-adsorption, was 46.9% (15 of 32 people died). Our results are consistent with those of published studies from the world literature that also showed a positive trend toward a more favorable outcome in a cohort of patients with severe sepsis, who were receiving hemoperfusion therapy with Polymyxin B [18, 19].

Conclusion

Inclusion of the LPS-adsorption method in the intensive care complex treatment option for gram-negative sepsis is pathogenically justified and might effectively arrest the manifestation of systemic exposure to the bacterial endotoxin. Early and timely application of the LPS-adsorption method provides inhibition of initiation stimuli; it prevents the progression of sepsis, development of severe sepsis and septic shock, improves treatment outcomes during in-hospital period in cancer patients.

рым проводили без применения ЛПС-адсорбции, составила 46,9% (умерли 15 из 32 человек). Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы, свидетельствующей о более благоприятных исходах в популяции больных тяжелым сепсисом, которым была применена гемоперфузионная терапия с полимиксином В [18, 19].

Выводы

Включение в комплекс интенсивной терапии грам-отрицательного сепсиса метода ЛПС-адсорбции обеспечивает ингибирование инициирующего стимула генерализованного воспаления, что позволило более эффективно в сравнении с традиционным комплексом интенсивного лечения купировать проявления системного воздействия бактериального эндотоксина, предупредить прогрессирование септического процесса, улучшить результаты лечения госпитального периода онкологических больных.

Литература

1. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
2. Млинник Р.А., Военнов О.В. Влияние методов детоксикации на газообменную функцию легких у пациентов с распространенным перитонитом. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-38>
3. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Половников С.Г., Стец В.В., Варварин В.В. Ингаляционный тобрамицин в лечении тяжелых нозокомальных пневмоний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>
4. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отде-

References

1. Beloborodova N.V. Integratsiya metabolizma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 42–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>. [In Russ.]
2. Mlinnik R.A., Voennov O.V. Vliyanie metodov detoksikatsii na gazoobmennuyu funktsiyu legkikh u patsientov s rasprostranennym peritonitom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of detoxification techniques on pulmonary gas exchange function in patients with generalized peritonitis. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-38>. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Polovnikov S.G., Stets V.V., Varvarin V.V. Ingalyatsionnyi tobramitsin v lechenii tyazhelykh nozokomialnykh pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled tobramycin in the treatment of severe nosocomial pneumonias. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>. [In Russ.]

Extracorporeal Detoxification In Sepsis

- лении реанимации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>
5. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parvainen I, Ala-Kokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435–443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
 6. Blanco J., Muriel-Bombín A., Sagredo V., Taboada F., Gandía F., Tamayo L., Collado J., García-Labattut A., Carriedo D., Valledor M., De Frutos M., López M.J., Caballero A., Guerra J., Alvarez B., Mayo A., Villar J.; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit. Care*. 2008; 12 (6): R158. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7157>. PMID: 19091069
 7. Hexaев И.В. Сепсис в торакоабдоминальной хирургии. М.: АБВ-пресс; 2011: 6–16.
 8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антибактериальной терапии. М.; 2013.
 9. Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжелым сепсисом. *Медицинский алфавит*. 2011; 4 (18): 29–33.
 10. Sevin B.U., Ramos R., Lichtinger M., Girtanner R.E., Azevete H.E. Antibiotic prevention of infections complicating radical abdominal hysterectomy. *Obstet. Gynecol*. 1984; 64 (4): 539–545. PMID: 6384850
 11. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Сепсис в хирургии: состояние проблемы. *Врач*. 2000; 10: 3–7.
 12. Incle C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13–S19. PMID: 16168069
 13. Mizock B.A. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality. *Crit. Care Med*. 2002; 28 (1): 270–272. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200001000-00056>. PMID: 10667546
 14. Bhor V.M., Thomas C.J., Suroli N., Suroli A. Polymyxin B: an ode to an oldantidote for endotoxin shock. *Mol. Biosyst*. 2005; 1 (3): 213–222. PMID: 16880985
 15. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol*. 2004; 4 (7): 499–511. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1391>. PMID: 15229469
 16. Takeda K. Evolution and integration of innate immune recognition systems: the Toll-like receptors. *J. Endotoxin. Res*. 2005; 11 (1): 51–55. <http://dx.doi.org/10.1177/09680519050110011101>. PMID: 15826379
 17. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., Cook D.J., Cohen J., Dellinger R.P., Opal S., Abraham E., Brett S.J., Smith T., Mehta S., Derzko A., Romaschin A.; MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis*. 2004; 190 (3): 527–534. <http://dx.doi.org/10.1086/422254>. PMID: 15243928
 18. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
 19. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B-hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
 20. Nakamura T., Matsuda T., Suzuki Y., Shoji H., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial. Transplant*. 2003; 32: 602–607.
 21. Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Moriwaki K., Arai M., Kanno Y., Suzuki H. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif*. 2001; 19 (4): 361–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
 22. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med*. 2013; 41 (2): 580–637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>. PMID: 23353941
 23. Romaschin A.D., Harris D.M., Ribeiro M.B., Paice J., Foster D.M., Walker P.M., Marshall J.C. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil-dependent chemiluminescence. *J. Immunol. Methods*. 1998; 212 (2): 169–185. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759\(98\)00003-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759(98)00003-9). PMID: 9672205
 4. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.V., Kuzolev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonov M.I. Dinamika urovnya prokaltsitonina pri razvitiy nozokomialnoi pnevmonii u posttravdavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi v otdelenii reanimatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>. [In Russ.]
 5. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parvainen I, Ala-Kokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435–443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
 6. Blanco J., Muriel-Bombín A., Sagredo V., Taboada F., Gandía F., Tamayo L., Collado J., García-Labattut A., Carriedo D., Valledor M., De Frutos M., López M.J., Caballero A., Guerra J., Alvarez B., Mayo A., Villar J.; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit. Care*. 2008; 12 (6): R158. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7157>. PMID: 19091069
 7. Nekhaev I.V. Sepsis v torakoabdominalnoi khirurgii. [Sepsis in thoracoabdominal surgery]. Moscow: ABV-press; 2011: 6–16. [In Russ.]
 8. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Prakticheskoe rukovodstvo po antibakterialnoi terapii. [Practice guidelines for antibacterial therapy]. Moscow; 2013. [In Russ.]
 9. Anisimova N.Yu., Kiselevsky M.V., Gromova E.G., Kuznetsova L.S. Selektivnaya i neselektivnaya gemosorbtsiya v intensivnoi terapii onkologicheskikh bolnykh s tyazhelym sepsisom. [Selective and nonselective hemosorption during intensive care of cancer patients with severe sepsis]. *Meditsinsky Alfavit*. 2011; 4 (18): 29–33. [In Russ.]
 10. Sevin B.U., Ramos R., Lichtinger M., Girtanner R.E., Azevete H.E. Antibiotic prevention of infections complicating radical abdominal hysterectomy. *Obstet. Gynecol*. 1984; 64 (4): 539–545. PMID: 6384850
 11. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Gologorsky V.A. Sepsis v khirurgii: sostoyaniye problemy. [Sepsis in surgery: state-of-the-art]. *Vrach*. 2000; 10: 3–7. [In Russ.]
 12. Incle C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13–S19. PMID: 16168069
 13. Mizock B.A. Redox pairs, tissue hypoxia, organ dysfunction, and mortality. *Crit. Care Med*. 2002; 28 (1): 270–272. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200001000-00056>. PMID: 10667546
 14. Bhor V.M., Thomas C.J., Suroli N., Suroli A. Polymyxin B: an ode to an oldantidote for endotoxin shock. *Mol. Biosyst*. 2005; 1 (3): 213–222. PMID: 16880985
 15. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol*. 2004; 4 (7): 499–511. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1391>. PMID: 15229469
 16. Takeda K. Evolution and integration of innate immune recognition systems: the Toll-like receptors. *J. Endotoxin. Res*. 2005; 11 (1): 51–55. <http://dx.doi.org/10.1177/09680519050110011101>. PMID: 15826379
 17. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., Cook D.J., Cohen J., Dellinger R.P., Opal S., Abraham E., Brett S.J., Smith T., Mehta S., Derzko A., Romaschin A.; MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis*. 2004; 190 (3): 527–534. <http://dx.doi.org/10.1086/422254>. PMID: 15243928
 18. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
 19. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F., Giunta F., Ronco C. Early use of polymyxin B-hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
 20. Nakamura T., Matsuda T., Suzuki Y., Shoji H., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial. Transplant*. 2003; 32: 602–607.
 21. Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Moriwaki K., Arai M., Kanno Y., Suzuki H. Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif*. 2001; 19 (4): 361–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
 22. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med*. 2013; 41 (2): 580–637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>. PMID: 23353941
 23. Romaschin A.D., Harris D.M., Ribeiro M.B., Paice J., Foster D.M., Walker P.M., Marshall J.C. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil-dependent chemiluminescence. *J. Immunol. Methods*. 1998; 212 (2): 169–185. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759\(98\)00003-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759(98)00003-9). PMID: 9672205

Поступила 16.04.14

Submitted 16.04.14

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

А. П. Бердников^{1,2}, С. И. Гончаренко², Т. С. Мусаева^{1,2}, И. Б. Заболотских^{1,2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК, Краснодар, Россия
350000, Россия, г. Краснодар, ул. Седина 4

² Краснодарская клиническая больница №2, Краснодар, Россия
350012, Россия, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

Intracranial Pressure during High-Volume Hemofiltration in Severe Sepsis

A. P. Berdnikov^{1,2}, S. I. Goncharenko², T. S. Musaeva^{1,2}, I. B. Zabolotskikh^{1,2}

¹ Department of Anesthesiology, Reanimatology, and Transfusiology,
Faculty for Advanced Training and Professional Retraining
of Specialists, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia
4, Sedin St., Krasnodar 350063, Russia

² Krasnodar Clinical Hospital Two, Krasnodar, Russia
6/2, Krasnye Partizany St., Krasnodar 350063, Russia

Цель исследования. Определить прогностическое значение динамики ВЧД в условиях ВОГФ у больных с тяжелым сепсисом и нормальным предперфузионным уровнем внутричерепного давления. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 50 больных (всего 134 процедуры) с тяжелым сепсисом и нормальным уровнем внутричерепного давления (ВЧД) по данным измерения давления в центральной вене сетчатки, которым проводили высокообъемную гемофильтрацию (ВОГФ) по внепочечным показаниям. На основании динамики ВЧД до и после ВОГФ выделено 2 группы: 1-я ($n=81$) — с отсутствием динамики ВЧД; 2-я ($n=53$) — с повышением ВЧД. **Заключение.** ВОГФ не эффективна в случае увеличения предперфузионно нормального ВЧД у пациентов с тяжелым сепсисом, имеющих сочетание артериовенозной разницы напряжения углекислого газа более 8 мм рт. ст. и уровня по шкале ком Глазго менее 10 баллов. **Ключевые слова:** Тяжелый сепсис, высокообъемная гемофильтрация, внутричерепное давление

Objective: to define the prognostic value of intracranial pressure (ICP) changes in high-volume hemofiltration (HVHF) in patients with severe sepsis and normal preperfusion ICP. **Subjects and methods.** A retrospective study was conducted in 50 patients (a total of 134 sessions) with severe sepsis and normal baseline ICP who received therapy using HVHF for extrarenal indications. Based on ICP changes before and after HVHF, the investigators identified 2 groups: 1) no ICP changes ($n=81$); 2) elevated ICP ($n=53$). **Conclusion.** HVHF is ineffective when the normal preperfusion ICP is increased in patients with severe sepsis who have a concurrence of an arteriovenous carbon dioxide difference of more than 8 mm Hg and a Glasgow coma score of less than 10. **Key words:** severe sepsis, high-volume hemofiltration, intracranial pressure.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-39-45

Введение

Несмотря на внедрение современных методов лечения летальность при тяжелом сепсисе остается достаточно высокой (от 30 до 70%) [1, 2]. Использование методов экстракорпоральной детоксикации позволило вмешаться в сложный патогенетический механизм развития сепсиса с целью остановить каскад медиаторного

Introduction

In spite of recent therapeutic improvements, the mortality rate in patients with severe sepsis remains high and ranges from 30 to 70% [1, 2]. The use of extracorporeal detoxification modalities allow us to interfere into the complex pathogenic mechanism of sepsis in order to stop the mediator burst cascade. Currently, haemofiltration

Адрес для корреспонденции:

Мусаева Татьяна Сергеевна
E-mail: musayeva_tanya@mail.ru

Correspondence to:

Musaeva Tatiana Sergeevna
E-mail: musayeva_tanya@mail.ru

всплеска. Для осуществления элиминации токсинов, цитокинов и предупреждения прогрессирования СПОН наиболее эффективно в настоящее время применяются методики гемофильтрации с использованием высокопроницаемых мембран [3, 4]. Использование методик высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ) способствует увеличению лимфотока приблизительно в 20–40 раз, с сопутствующим оттоком медиаторов и цитокинов в кровь и последующим доступным их выведением [5–7, 28, 29]. Включение в комплекс интенсивной терапии ВОГФ улучшает клиническое течение и исход септического процесса, особенно на ранних стадиях [8, 9].

Дисфункция головного мозга, проявляющаяся развитием энцефалопатии, встречается у 70% больных с сепсисом, являясь одним из первых клинических признаков развития и прогрессирования органной недостаточности [10–12]. Одним из механизмов развития энцефалопатии при прогрессировании сепсиса является нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера на фоне тяжелых расстройств микроциркуляции и диоксидии [12, 13].

Дисфункция гематоэнцефалического барьера, равно как и снижение церебрального перфузионного давления (ЦПД) у больных с признаками тяжелого сепсиса может свидетельствовать о глобальных нарушениях головного мозга, проявляющихся развитием энцефалопатии [12, 14, 15]. На величину и динамику ЦПД существенно влияет внутричерепное давление (ВЧД) [12, 16]. В свою очередь, оба параметра, как правило, подвержены влиянию экстракорпоральных методов дезинтоксикационной терапии [17], что особенно проявляется в условиях ВОГФ у больных с тяжелым сепсисом и предперфузионной внутричерепной гипертензией [28].

Целью данной работы является определение прогностического значения динамики ВЧД в условиях ВОГФ у больных с тяжелым сепсисом и нормальным предперфузионным уровнем внутричерепного давления.

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование 50 пациентов (всего 134 процедуры) с тяжелым сепсисом и нормальным исходным уровнем внутричерепного давления, которым в комплексе терапии проводили ВОГФ по «внепочечным» показаниям [19]: тяжелый сепсис с отрицательной динамикой в течение 24 часов по данным шкалы SOFA (увеличение балла с 7,6 (6,9–8,4) до 11,2 (10,8–12,6)) или отсутствие динамики в течение суток при балле 11,8 (10,9–13,1) при условии соблюдения условий протокола лечения тяжелого сепсиса. Нарастание и/или отсутствие регрессии полиорганной недостаточности происходили преимущественно за счет дыхательной и церебральной недостаточности, нарушений в системе гемостаза.

На основании динамики ВЧД до и после ВОГФ выделили 2 группы: 1-я ($n=81$) — с отсутствием динамики ВЧД; 2-я ($n=53$) — с повышением ВЧД.

Исследование выполняли на двух этапах: 1-й — в течение 3–12 часов до проведения ВОГФ; 2-й — через 12–24 часа после выполнения процедуры.

Интенсивная терапия тяжелого сепсиса включала адекватную антимикробную терапию, инфузионную и гемодинамичес-

modalities based on the use of high permeability membranes are most effective ones for elimination of toxins, cytokines and prevention of progression of MODS [3,4]. Implementation of high-volume hemofiltration (HVHF) facilitates the increase of lymph flow 20–40-fold with a concomitant outflow of mediators and cytokines into the blood with its following elimination [5–7, 28, 29]. Inclusion of HVHF into the intensive care combinations improves the clinical course and outcome of sepsis, especially at early stages [8–9].

Brain dysfunction, manifested by the development of encephalopathy occurs in 70% of patients with sepsis, being one of the first clinical signs of the development and progression of organ failure [10–12]. One of the mechanisms for encephalopathy development in the progression of sepsis is a violation of the permeability of the blood-brain barrier induced by severe disorders of microcirculation and insufficient oxygen flow [12, 13].

Dysfunction of the blood-brain barrier, as well as a decrease in cerebral perfusion pressure (CPP) in severe septic patients, may be indicative of global brain disorders manifested in the development of encephalopathy [12, 14, 15]. Intracranial pressure (ICP) significantly affects the level and dynamics of CPP [12, 16]. In turn, both parameters are generally affected by extracorporeal detoxification therapy [17], which is particularly evident in patients receiving HVHF for severe sepsis and pre-perfusion intracranial hypertension [28].

The aim of this study is to define the prognostic value of ICP dynamics in patients with severe sepsis and normal pre-perfusion level of intracranial pressure, receiving HVHF.

Materials and Methods

Fifty patients (a total of 134 procedures) with severe sepsis and normal baseline intracranial pressure were retrospectively studied. All patients received HVHF as part of a complex therapy for «extrarenal» indications [19] such as severe sepsis with negative dynamics within 24 hours according to the SOFA scale (elevation from 7.6 points(6.9–8.4) to 11.2 (10.8–12.6) points), or no changes during the day (11.8 points(10.9–13.1)) under the strict protocolized approach used for the management of severe sepsis. Augmenting and/or absence of regression in multiple organ failure were mainly due to respiratory and cerebral insufficiency and disturbances in the haemostatic system.

The main diagnosis was abdominal sepsis, mainly presented as a consequence of acute pancreatitis in the stage of purulent complications (86%), rarely it was associated with peritonitis (14%). Renal replacement therapy was performed after a careful debridement of a source of infection or application of minimally invasive methods (puncture and drainage under ultrasound guidance) or laparotomy not early than 24 hours after the surgery.

All patients were divided into two groups based on changes in ICP before and after HVHF. The first group ($n=81$) were the patients with no changes in ICP, and the second group ($n=53$) were the patients with increased intracranial pressure.

The study was performed in two stages. The first stage lasted 3–12 hours prior to HVHF. The second stage lasted 12–24 hours after HVHF.

Intensive therapy of severe sepsis included adequate antimicrobial therapy, infusion and hemodynamic support, respiratory support, and sedation of myoplegia, if necessary, methods of extra-

кую поддержку, респираторную поддержку, седацию и миоплегию по показаниям, методы экстракорпорального очищения крови, профилактику тромбоза глубоких вен и стресс-язв [17].

БОГФ проводили с использованием бикарбонатного диализирующего раствора на high-flux диализаторах: FX 800 («Fresenius», Германия) с полисульфоновой мембраной на аппаратах 4008S («Fresenius», Германия) и Xevonta («B-Braun», Германия) с полисульфоновой мембраной на аппаратах Dialog («B-Braun», Германия). Длительность процедур составляла 360–480 мин, со скоростью 100 мл/кг/час – 120 мл/кг/час [5]. Во всех случаях замещающий раствор вводили до гемофильтра. Для улучшения стабильности гемодинамики значения температуры устанавливали в пределах от 35,5 до 36 град. Уровень натрия устанавливали на аппарате вручную, и он находился в пределах от 138 до 140 ммоль/л. Уровень калия, кальция и бикарбоната регулировали индивидуально в зависимости от уровня в сыворотке крови каждого больного.

На этапах исследования была проведена оценка состояния пациентов по основным шкалам оценки тяжести состояния (APACHE II, SAPS 3 и SOFA). Достоверных отличий между группами по тяжести состояния обнаружено не было.

ВЧД определяли путем измерения давления в центральной вене сетчатки (ДЦВС) [18]. Церебральное перфузионное давление (ЦПД) рассчитывали по формуле $ЦПД = САД - ВЧД$.

Частота применения вазопрессоров между группами не различалась, препаратом выбора для стабилизации артериального давления был норадреналин в дозе 150 (120,0–200,0) нг/кг/мин. По данным Johnston A. [20] не отмечено значительного влияния применения норадреналина на ВЧД, поэтому данные группы пациентов отдельно не выделялись.

Пациенты с клиническими признаками септического шока, наличием злокачественных новообразований, хронической почечной недостаточностью, беременностью, острым инфарктом миокарда (<7 дней), с первичной травмой или поражением головного мозга, а также с предперфузионным уровнем ВЧД более 15 мм рт. ст. были исключены из исследования.

Контролируемые нами в процессе исследования показатели были внесены в файл базы данных программы Excel XP (Microsoft Corp., США). Производили вычисление медианы (Me) и перцентили (P25, P75). Статистические расчеты проводили с помощью программ IBM, SPSS Statistics, version 20 и Statistica 5.0 (StatSoft Inc., США) на ПЭВМ на базе процессора Intel Celeron 2400 МГц. Полученные данные были проверены на нормальность распределения. Учитывая характер распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Определение достоверности различий по отношению к исходному уровню групп производили по критерию Ньюмена-Кейлса, на этапах между группами на основании критерия Крускала-Уоллиса. Для выявления факторов риска неэффективности высокообъемной гемофильтрации в отдельных группах был проведен ROC-анализ с оценкой «точки отсечения» (наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью).

Результаты и обсуждение

У всех больных наблюдали минимальные сдвиги САД и ЦПД в течение процедуры (табл. 1).

Исследование динамики кислородтранспортной функции крови выявило неблагоприятные закономерности для группы с повышением ВЧД (табл. 2).

Несмотря на то, что уровень лактата исходно был повышен в обеих группах, только в группе с повышением ВЧД процедура БОГФ не привела к снижению лактата до нормальных значений. При динамической оценке индекса оксигенации наблюдали его снижение во 2-й группе. Но особенно драматические изменения наблюдались в

corporeal blood purification, prevention of deep vein thrombosis and stress ulcers [29,30].

HVHF was performed using a bicarbonate dialysate for high-flux dialyzers: FX 800 («Fresenius», Germany) with a polysulfone membrane on devices 4008S («Fresenius», Germany) and Xevonta («B-Braun», Germany) with a polysulfone membrane on devices Dialog («B-Braun», Germany). HVHF was performed 360–480 min at a rate of 100 ml/kg/hr – 120 ml/kg/h [5]. In all cases, the replacement solution was administered before the hemo-filter. To improve hemodynamic stability, the temperature was maintained between 35.5–36 degrees.

Sodium level was adjusted on the machine manually, and ranged from 138 to 140 mmol/l. The level of potassium, calcium and bicarbonate was adjusted individually, depending on the serum level of each patient.

All patients were assessed using different scoring systems (APACHE III, SAPS 3 and SOFA). There was no significant difference in patients' severity between the groups.

ICP was defined by measuring the pressure in the central retinal vein (DTSVS) [31].

Cerebral perfusion pressure (CPP) was calculated according to the formula $CPP = MAP - ICP$.

The frequency of vasopressor administration did not differ between the groups. Norepinephrine at a dose of 150 (120,0–200,0) ng/kg/min was the agent of choice to stabilize arterial blood pressure. According to Johnston A. [20], norepinephrine has no marked effect on ICP, so these groups of patients were not subdivided into a separate group.

Patients with clinical signs of septic shock, with malignant neoplasms, chronic renal failure, pregnancy, acute myocardial infarction (<7 days), the primary injury or brain lesions, as well as patients with the level of pre-perfusion ICP more than 15 mm Hg were excluded from the study.

The obtained values were entered into the program database file Excel XP (Microsoft Corp., USA). The calculations of median (Me) and percentile (P25, P75) were performed. Statistical calculations were performed using the programs IBM, SPSS Statistics, version 20 and Statistica 5.0 (StatSoft Inc., USA) on a PC with a processor Intel Celeron 2400 MHz. The obtained data were checked for normality.

Due to character of distribution of variables, we used non-parametric methods of statistical analysis. The Newman-Keuls criterion was used to define the significance of differences in relation to the initial level in groups. The Kruskal-Wallis test was used at the stages to define the significance of differences between the groups. To identify risk factors for inefficacy of high-volume hemofiltration in certain groups we used a ROC-analysis with assessment of a «cut-off point» (the optimal balance between sensitivity and specificity). The working area under Receiver Operator Curve (AUROC – Area Under Receiver Operator Curve) should be >0.9 for the reliable resolution.

Results and Discussion

All patients had minimal changes in MAP and CPP during the procedure (Table 1).

Study of the dynamics of oxygen transport function revealed adverse patterns for the group with increased intracranial pressure (Table. 2).

Despite the fact that the lactate level was initially elevated in both groups, HVHF did not lead to a reduction of lactate to normal values only in the group with increased ICP. The dynamic assessment of the oxygenation index showed its decline in the second group ($\Delta pO_2/FiO_2$ – 171,2), as compared to baseline values, despite the increase in the fraction of inspired oxygen ($\Delta FiO_2=5\%$). There were also regularities regarding the dynamics of pCO_2 [32] in the group with increased

Extracorporeal Detoxification In Sepsis

Таблица 1. Параметры гемодинамики и внутричерепного давления в группах

Table 1. Basic hemodynamic and intracranial pressure variables before and after high-volume hemofiltration

Parameters		Value of parameters in groups	
		Before/after the procedure	
BPs (mmHg)	before	126,5 (115,0–150,0)	122,5 (117,5–128,7)
	after	131,0 (119,5–145,0)	125,0 (113,7–141,2)
BPd (mmHg)	before	70,0 (60,0–75,0)	62,5 (50,0–76,2)
	after	70,0 (65,0–75,0)	70,0 (65,0–75,0)
BPa (mmHg)	before	90,0 (80,0–98,7)	82,5 (74,6–95,0)
	after	88,6 (81,2–98,3)	86,7 (80,4–94,6)
HR (beats/min.)	before	98,0 (85,7–107,7)	99,0 (93,7–105,5)
	after	93,0 (86,0–107,7)	98,0 (90,7–112,2)
CPP (mmHg)	before	78,0 (68,3–88,9)	72,0 (62,0–82,0)
	after	76,7 (69,3–88,8)	75,2 (67,9–79,4)
IP (mmHg)	before	12 (10–14)	11,5 (9,0–13,3)
	after	12 (9,8–14)	15,5 (12–17)*, #

Note (примечание). Parameters — показатели; blood pressure systolic (BPs) — артериальное давление систолическое; blood pressure diastolic (BPd) — артериальное давление диастолическое; mean arterial pressure (BPa) — артериальное давление среднее; heartbeat rate (HR) — число сердечных сокращений; cerebral perfusion pressure (CPP) — церебральное перфузионное давление; intracranial pressure (IP) — внутричерепное давление. **Here and in table 2 (здесь и в табл 2):** value of parameters in groups — значение показателей в группах; before/after the procedure — до/после процедуры. * — $P < 0.05$; Newman-Keuls with dynamic evaluation in the second group at the stages of the study (по критерию Ньюмена-Кейлса при динамической оценке во второй группе на этапах исследования); # — $P < 0.05$; Kruskal-Wallis test between the second group versus first group (по критерию Крускала-Уоллиса между 2 группой по сравнению с первой).

Таблица 2. Динамика кислотно-основного и газового гомеостаза до и после высокообъемной гемофильтрации ВОГФ

Table 2. Dynamics of the acid-base and gas homeostasis before and after high-volume hemofiltration (HVHF)

Parameters		Value of parameters in groups	
		Before/after the procedure	
pCO ₂ (mmHg)	before	40,0 (39,7–45,4)	39,0 (32,7–39,0)
	after	39,8 (37,7–42,8)	29,8 (27,7–33,8)*, #
pH (mmHg)	before	7,4 (7,4–7,5)	7,4 (7,4–7,5)
	after	7,5 (7,4–7,5)	7,4 (7,4–7,5)
Lactate (mmol / L)	before	1,6 (1,5–1,8)	1,9 (1,7–2,1)
	after	1,4 (1,4–1,6)	1,7 (1,5–1,8)
pO ₂ /FiO ₂	before	299,0 (264,5–327,5)	474,5 (423,6–525,3)
	after	340 (251,4–384,0)	303,2 (268,0–338,5)*

Note (примечание). Parameters — показатели; pCO₂ — парциальное напряжение CO₂; pH — водородный показатель; Lactate — лактат; pO₂/FiO₂ — индекс оксигенации; * — $P < 0.05$; Newman-Keuls with dynamic evaluation in the second group on the stages of the study (по критерию Ньюмена-Кейлса при динамической оценке во второй группе на этапах исследования); # — $P < 0.05$; Kruskal-Wallis test second group versus first group (по критерию Крускала-Уоллиса между 2 группой по сравнению с первой).

группе с повышением ВЧД — $\Delta pO_2/FiO_2$ составила 171,2, несмотря на увеличение в динамике фракции вдыхаемого кислорода ($\Delta FiO_2 = 5\%$). Также имелись закономерности динамики pCO₂ [32] в группе с повышением ВЧД после процедуры. По нашему мнению, снижение pCO₂ на 10 мм рт. ст. связано с компенсаторными проявлениями в виде вазоконстрикции сосудов головного мозга в ответ на гипокапнию, что противодействует росту ВЧД.

Используя ROC-анализ, мы оценили взаимосвязь исходного балла по шкале ком Глазго с риском возникновения внутричерепной гипертензии после процедуры: исходно измеренный балл по ШКГ продемонстрировал очень хорошую чувствительность и специфичность (AUROC = 0,91), с «точкой отсечения» (наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью) при регистрации значений ШКГ < 10 баллов. Данный показатель указывает на то, что пациенты с регистрируемыми значениями < 10 баллов по ШКГ представляют группу с высоким риском внутричерепной гипертензии после процедуры ВОГФ. Сходные закономерности отмечали при выполнении ROC-анализ

intracranial pressure after HVHF. In our opinion, reducing of pCO₂ by 10 mmHg is associated with compensatory events such as vasoconstriction of cerebral vessels in response to hypocapnia that prevents the increase of ICP.

Using the ROC-analysis, we assessed the relationship of baseline score on the Glasgow coma scale with the risk of intracranial hypertension after the procedure. The initially measured GCS score showed a very good sensitivity and specificity (AUROC = 0,91) with the «cut-off point» (the best balance between sensitivity and specificity) at GCS values <10 points. This value indicates that the patients with the recorded values of <10 points according to GCS represent a group of high risk for the development of intracranial hypertension after HVHF. The ROC-analysis that was used to evaluate the effect of the increase of arteriovenous difference of pCO₂ and the risk of intracranial hypertension after the procedure showed the similar pattern. The initially measured arteriovenous difference of pCO₂ demonstrated the acceptable sensitivity and specificity (AUROC = 0,89) with the «cut-off point» > 8 mm Hg.

с целью оценить влияние увеличения артериовенозной разницы pCO_2 и риском возникновения внутричерепной гипертензии после процедуры: исходно измеренная артериовенозная разность pCO_2 продемонстрировала приемлемую чувствительность и специфичность (AUROC = 0,89), с «точкой отсечения» > 8 мм рт. ст.

В ранее проведенных исследованиях Esnault et al. [21] продемонстрировали преимущества мониторинга ВЧД у пациентов нейрореанимационного профиля, которым было необходимо проведение заместительной почечной терапии. Важно отметить, что при тяжелом сепсисе механизм развития дисэквилибриум-синдрома может быть связан не только с элиминацией мочевины. Bagshaw et al. [22] сообщал о летальном исходе у пациента с сепсисом после первого сеанса гемодиализа вследствие дисэквилибриум-синдрома, у которого не было признаков нарушения сознания. Механизм роста ВЧД у пациентов данной группы может быть обусловлен, прежде всего, выраженными нарушениями микроциркуляции, о которых, с одной стороны, свидетельствует повышение артериовенозной разности pCO_2 более 8 мм рт.ст. после процедуры, а также угнетение сознания, как проявление септической энцефалопатии, при которой наблюдаются нарушения кровообращения в головном мозге [23, 24], изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера [25], что может приводить к нарушению транспорта воды и формированию отека головного мозга. Несмотря на достигнутые успехи, многие механизмы при применении эфферентных методов лечения при критических состояниях остаются не изученными [33].

Более того, эти данные согласуются с результатами, полученными у пациентов с исходной внутричерепной гипертензией, которым планировалась высокообъемная гемофильтрация: повышение ДЦВС сопровождалось критическими цифрами ЦПД, нарастанием неврологического дефицита с угнетением уровня сознания до комы 1, а также выраженными нарушениями микроциркуляции и отсутствием разрешения тканевой гипоперфузии. Однако в случае исходно повышенного внутричерепного давления «порог» неэффективности ВОГФ по данным оценки микроциркуляторных нарушений с использованием ROC-анализа был несколько ниже — $\Delta pCO_2 > 5,9$ мм рт. ст., что объясняется значительно меньшим компенсаторным резервом в данном случае.

Выводы

Высокообъемная гемофильтрация не эффективна в случае увеличения предперфузионно нормального внутричерепного давления у пациентов с тяжелым сепсисом, имеющих сочетание артериовенозной разности напряжения углекислого газа более 8 мм рт. ст. и уровня по шкале ком Глазго менее 10 баллов.

Литература

1. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г., Самсонова Н.Н. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной

In previous studies Esnault et al. [21] demonstrated the benefit of ICP monitoring of patients treated in the neurointensive care unit, in whom renal replacement therapy was mandatory. It is important to note that mechanism responsible for the development of disequilibrium syndrome in patients with severe sepsis may be associated not only with urea elimination. Bagshaw et al. [22] reported a fatal outcome in a patient with sepsis after the first hemodialysis due to disequilibrium syndrome. This patient had no evidence of impaired consciousness.

First of all, the mechanism for ICP increase in this group of patients may depend on marked disturbances of microcirculation, that, from the one part, is confirmed by the increase of pCO_2 arteriovenous difference for more than 8 mm Hg after the procedure, as well as the depression of consciousness, as a manifestation of septic encephalopathy, in which circulatory disorders in the brain are observed [23, 24], and the change in permeability of the blood-brain barrier [25] that may lead to a violation of water transport and the formation of cerebral edema. Despite this progress, many of the mechanisms in the application of efferent therapies in critical conditions remain unexplored [33].

Moreover, these data are consistent with the results obtained in patients with initial intracranial hypertension, in which high volume haemofiltration was planned. DTSVS increase was accompanied by critical values of CPP, increase of neurological deficit with the inhibition of level of consciousness to coma 1, as well as severe impaired microcirculation and the lack of resolution of tissue hypoperfusion. However, in the case of initially elevated intracranial pressure a «threshold» of inefficiency of HVHF, according to the evaluation of microcirculatory disorders using ROC-analysis was somewhat lower — $\Delta pCO_2 > 5,9$ mm Hg, due to a significantly low compensatory reserve in this case.

Conclusion

High volume hemofiltration was not effective in the cases with increased pre-perfusion normal intracranial pressure in patients with severe sepsis having a combination of arteriovenous difference of carbon dioxide tension greater than 8 mm Hg and consciousness level less than 10 points according to the Glasgow coma scale.

The increase of pre-perfusion normal intracranial pressure after HVHF that occurs when the increase of arteriovenous difference of carbon dioxide tension is greater than 8 mm Hg and the level of consciousness is less than 10 points according to the Glasgow coma scale is an unfavorable prognostic sign of HVHF inefficiency.

References

1. Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., Plyushch M.G., Samsonova N.N. Pervyi opyt primeneniya selektivnykh sorbentov v kompleksnoi intensivnoi

Extracorporeal Detoxification In Sepsis

- терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 49–54. PMID: 19227295
2. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-83>
 3. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
 4. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильиченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16>
 5. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса. В кн.: Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 229–236.
 6. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat. Res. Biol.* 2003; 1 (1): 11–21. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. PMID: 15624317
 7. Wasserman K., Mayerson H.S. Dynamics of lymph and plasma protein and exchange. *Cardiologia*. 1952; 21 (4–5): 296–307. <http://dx.doi.org/10.1159/000165210>. PMID: 13019786
 8. Онопте П., Жоан-Буайо О., Бойер В., Колен В., Грессан Б., Жанвье Ж. Высокообъемная гемофильтрация. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 306–322.
 9. Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B., Berdnikov A.P. Intermittent high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis and intracranial hypertension. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (S52): 206. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-201406001-00591>
 10. Саенко Л.С., Тюрин И.Н. Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (2): 31–33.
 11. Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F., Tighe D., Bennett E.D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (8): 3019–3024. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057>. PMID: 10966289
 12. Pytel P., Alexander J.J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (3): 283–287. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b3101>. PMID: 19387342
 13. Burkhart C.S., Siegemund M., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 215. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8856>. PMID: 20236459
 14. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (1): 67–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2007.10.001>. PMID: 18241779
 15. Дэвенпорт Э. Методы экстракорпорального очищения крови у больных с отеком мозга и острым повреждением легких. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 468.
 16. Ярустовский М.Б. Интенсивная терапия при острых расстройствах функции почек. В кн.: Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 879–885.
 17. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 360.
 18. Заболотских Н.В. Офтальмомонометрия центральной вены сетчатки: анатомо-физиологические и клинические аспекты. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003: 56.
 19. Johnston A.J., Steiner L.A., Chatfield D.A., Coles J.P., Hutchinson P.J., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Gupta A.K. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 791–797. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>. PMID: 15048550
 20. Sheehan A., Columb M. Two goals, one shot at survival: Δ PCO₂ and SevO₂. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 361–362. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000090>. PMID: 24887132
 21. Mallat J., Peppy F., Lemyze M., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 371–380. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000064>. PMID: 24625464
 22. Esnault P., Lacroix G., Cungi P.J., D'Aranda E., Cotte J., Goutorbe P. Dialysis Disequilibrium Syndrome in neurointensive care unit: the benefit of intracranial pressure monitoring. *Crit. Care*. 2012; 16 (6): 472. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11877>. PMID: 23280151
 23. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-83>
 24. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
 25. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильиченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16>
 26. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса. В кн.: Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 229–236.
 27. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat. Res. Biol.* 2003; 1 (1): 11–21. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. PMID: 15624317
 28. Wasserman K., Mayerson H.S. Dynamics of lymph and plasma protein and exchange. *Cardiologia*. 1952; 21 (4–5): 296–307. <http://dx.doi.org/10.1159/000165210>. PMID: 13019786
 29. Онопте П., Жоан-Буайо О., Бойер В., Колен В., Грессан Б., Жанвье Ж. Высокообъемная гемофильтрация. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 306–322.
 30. Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B., Berdnikov A.P. Intermittent high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis and intracranial hypertension. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (S52): 206. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-201406001-00591>
 31. Саенко Л.С., Тюрин И.Н. Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (2): 31–33.
 32. Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F., Tighe D., Bennett E.D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (8): 3019–3024. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057>. PMID: 10966289
 33. Pytel P., Alexander J.J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (3): 283–287. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b3101>. PMID: 19387342
 34. Burkhart C.S., Siegemund M., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 215. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8856>. PMID: 20236459
 35. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (1): 67–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2007.10.001>. PMID: 18241779
 36. Дэвенпорт Э. Методы экстракорпорального очищения крови у больных с отеком мозга и острым повреждением легких. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 468.
 37. Ярустовский М.Б. Интенсивная терапия при острых расстройствах функции почек. В кн.: Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 879–885.
 38. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 360.
 39. Заболотских Н.В. Офтальмомонометрия центральной вены сетчатки: анатомо-физиологические и клинические аспекты. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003: 56.
 40. Johnston A.J., Steiner L.A., Chatfield D.A., Coles J.P., Hutchinson P.J., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Gupta A.K. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 791–797. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>. PMID: 15048550
 41. Sheehan A., Columb M. Two goals, one shot at survival: Δ PCO₂ and SevO₂. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 361–362. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000090>. PMID: 24887132
 42. Mallat J., Peppy F., Lemyze M., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 371–380. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000064>. PMID: 24625464
 43. Esnault P., Lacroix G., Cungi P.J., D'Aranda E., Cotte J., Goutorbe P. Dialysis Disequilibrium Syndrome in neurointensive care unit: the benefit of intracranial pressure monitoring. *Crit. Care*. 2012; 16 (6): 472. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11877>. PMID: 23280151
 44. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-83>
 45. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
 46. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильиченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16>
 47. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса. В кн.: Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 229–236.
 48. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat. Res. Biol.* 2003; 1 (1): 11–21. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. PMID: 15624317
 49. Wasserman K., Mayerson H.S. Dynamics of lymph and plasma protein and exchange. *Cardiologia*. 1952; 21 (4–5): 296–307. <http://dx.doi.org/10.1159/000165210>. PMID: 13019786
 50. Онопте П., Жоан-Буайо О., Бойер В., Колен В., Грессан Б., Жанвье Ж. Высокообъемная гемофильтрация. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 306–322.
 51. Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B., Berdnikov A.P. Intermittent high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis and intracranial hypertension. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (S52): 206. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-201406001-00591>
 52. Саенко Л.С., Тюрин И.Н. Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (2): 31–33.
 53. Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F., Tighe D., Bennett E.D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (8): 3019–3024. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057>. PMID: 10966289
 54. Pytel P., Alexander J.J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (3): 283–287. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b3101>. PMID: 19387342
 55. Burkhart C.S., Siegemund M., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 215. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8856>. PMID: 20236459
 56. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (1): 67–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2007.10.001>. PMID: 18241779
 57. Дэвенпорт Э. Методы экстракорпорального очищения крови у больных с отеком мозга и острым повреждением легких. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 468.
 58. Ярустовский М.Б. Интенсивная терапия при острых расстройствах функции почек. В кн.: Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 879–885.
 59. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 360.
 60. Заболотских Н.В. Офтальмомонометрия центральной вены сетчатки: анатомо-физиологические и клинические аспекты. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003: 56.
 61. Johnston A.J., Steiner L.A., Chatfield D.A., Coles J.P., Hutchinson P.J., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Gupta A.K. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 791–797. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>. PMID: 15048550
 62. Sheehan A., Columb M. Two goals, one shot at survival: Δ PCO₂ and SevO₂. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 361–362. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000090>. PMID: 24887132
 63. Mallat J., Peppy F., Lemyze M., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 371–380. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000064>. PMID: 24625464
 64. Esnault P., Lacroix G., Cungi P.J., D'Aranda E., Cotte J., Goutorbe P. Dialysis Disequilibrium Syndrome in neurointensive care unit: the benefit of intracranial pressure monitoring. *Crit. Care*. 2012; 16 (6): 472. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11877>. PMID: 23280151
 65. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-83>
 66. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
 67. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильиченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16>
 68. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса. В кн.: Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 229–236.
 69. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat. Res. Biol.* 2003; 1 (1): 11–21. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. PMID: 15624317
 70. Wasserman K., Mayerson H.S. Dynamics of lymph and plasma protein and exchange. *Cardiologia*. 1952; 21 (4–5): 296–307. <http://dx.doi.org/10.1159/000165210>. PMID: 13019786
 71. Онопте П., Жоан-Буайо О., Бойер В., Колен В., Грессан Б., Жанвье Ж. Высокообъемная гемофильтрация. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 306–322.
 72. Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B., Berdnikov A.P. Intermittent high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis and intracranial hypertension. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (S52): 206. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-201406001-00591>
 73. Саенко Л.С., Тюрин И.Н. Раннее начало высокообъемной вено-венозной гемодиализации при абдоминальном сепсисе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (2): 31–33.
 74. Papadopoulos M.C., Davies D.C., Moss R.F., Tighe D., Bennett E.D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (8): 3019–3024. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057>. PMID: 10966289
 75. Pytel P., Alexander J.J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22 (3): 283–287. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b3101>. PMID: 19387342
 76. Burkhart C.S., Siegemund M., Steiner L.A. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 215. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8856>. PMID: 20236459
 77. Siami S., Annane D., Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2008; 24 (1): 67–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2007.10.001>. PMID: 18241779
 78. Дэвенпорт Э. Методы экстракорпорального очищения крови у больных с отеком мозга и острым повреждением легких. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. (ред.). Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 2009: 468.
 79. Ярустовский М.Б. Интенсивная терапия при острых расстройствах функции почек. В кн.: Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 879–885.
 80. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 360.
 81. Заболотских Н.В. Офтальмомонометрия центральной вены сетчатки: анатомо-физиологические и клинические аспекты. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003: 56.
 82. Johnston A.J., Steiner L.A., Chatfield D.A., Coles J.P., Hutchinson P.J., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Gupta A.K. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 791–797. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>. PMID: 15048550
 83. Sheehan A., Columb M. Two goals, one shot at survival: Δ PCO₂ and SevO₂. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 361–362. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000090>. PMID: 24887132
 84. Mallat J., Peppy F., Lemyze M., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 371–380. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000064>. PMID: 24625464
 85. Esnault P., Lacroix G., Cungi P.J., D'Aranda E., Cotte J., Goutorbe P. Dialysis Disequilibrium Syndrome in neurointensive care unit: the benefit of intracranial pressure monitoring. *Crit. Care*. 2012; 16 (6): 472. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11877>. PMID: 23280151
 86. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-83>
 87. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
 88. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильиченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16>
 89. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса. В кн.: Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 3-е изд. М.: МИА; 2013: 229–236.
 90. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat. Res. Biol.* 2003; 1 (1): 11–21. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. PMID: 15624317
 91. Wasserman K., Mayerson

23. Bagshaw S.M., Peets A.D., Hameed M., Boiteau P.J., Laupland K.B., Doig C.J. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure — a case report. *BMC Nephrol.* 2004; 5: 9. PMID: 15318947
24. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13 (10): 383. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-013-0383-y>. PMID: 23954971
25. De Backer D. Hemodynamic management of septic shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (5): 366–372. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-006-0047-z>. PMID: 16934195
26. Nico B., Ribatti D. Morphofunctional aspects of the blood–brain barrier. *Curr. Drug Metab.* 2012; 13 (1): 50–60. <http://dx.doi.org/10.2174/138920012798356970>. PMID: 22292807
27. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>
18. Zabolotskikh N.V. Oftalmodinometriya tsentralnoi veny setchatki: anatomo-fiziologicheskie i klinicheskie aspekty. [Ophthalmic dynamometry of the central retinal vein: anatomic, physiological, and clinical aspects]. Petrozavodsk: IntelTek; 2003. [In Russ.]
19. Johnston A.J., Steiner L.A., Chatfield D.A., Coles J.P., Hutchinson P.J., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Gupta A.K. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 791–797. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>. PMID: 15048550
20. Sheehan A., Columb M. Two goals, one shot at survival: Δ PCO₂ and ScvO₂. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 361–362. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000090>. PMID: 24887132
21. Mallat J., Peppy F., Lemyze M., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Vallet B., Thevenin D. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31 (7): 371–380. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000064>. PMID: 24625464
22. Esnault P., Lacroix G., Cungi P.J., D'Aranda E., Cotte J., Goutorbe P. Dialysis Disequilibrium Syndrome in neurointensive care unit: the benefit of intracranial pressure monitoring. *Crit. Care.* 2012; 16 (6): 472. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11877>. PMID: 23280151
23. Bagshaw S.M., Peets A.D., Hameed M., Boiteau P.J., Laupland K.B., Doig C.J. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure — a case report. *BMC Nephrol.* 2004; 5: 9. PMID: 15318947
24. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13 (10): 383. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-013-0383-y>. PMID: 23954971
25. De Backer D. Hemodynamic management of septic shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (5): 366–372. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-006-0047-z>. PMID: 16934195
26. Nico B., Ribatti D. Morphofunctional aspects of the blood–brain barrier. *Curr. Drug Metab.* 2012; 13 (1): 50–60. <http://dx.doi.org/10.2174/138920012798356970>. PMID: 22292807
27. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Primenenie plazmaferesa v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>. [In Russ.]

Поступила 10.07.14

Submitted 10.07.14

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

С. А. Перепелица^{1,2}, В. А. Сергунова¹, О. Е. Гудкова¹¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2² Балтийский Федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия
236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14

The Red Blood Cell Membrane of Preterm Infants in the Early Neonatal Period

S. A. Perepelitsa^{1,2}, V. A. Sergunova¹, O. E. Gudkova¹¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia
14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236041

Цель — исследование наноструктуры эритроцитов и эритроцитарных индексов недоношенных новорожденных. **Материал и методы.** В исследование включено 47 новорожденных, из них 33 недоношенных детей, составивших группу исследования, и 14 доношенных новорожденных группы сравнения. Гестационный возраст недоношенных новорожденных составлял $33,3 \pm 1,9$ недель, масса тела при рождении — $2065,4 \pm 304,8$ грамм. Проводились подсчет количества эритроцитов, определение гемоглобина, расчет эритроцитарных индексов, а также исследование эритроцитов в поле атомно-силового микроскопа (АСМ). **Результаты.** При рождении для недоношенных новорожденных характерен макроцитоз, внутриутробный пойкилоцитоз, нарушение макроструктуры мембран эритроцитов. Внутриутробная гипоксия влияет на наноструктуры мембраны эритроцита: фосфолипидный бислой и спектриновый матрикс, без повреждения белкового компонента мембраны. Выявленные изменения являются обратимыми и направлены на сохранение функциональной способности эритроцитов в критической ситуации. На показатели эритроцитарного звена при рождении влияют гестационный возраст, масса тела ребенка, количество гемоглобина, содержание холестерина и стандартного бикарбоната в крови. Течение раннего неонатального периода характеризовалось активным процессом на мембранах эритроцитов, сменой морфологических форм, что свидетельствует о продолжающейся постнатальной перестройке эритропоэза, адаптации недоношенного ребенка к новым условиям внешней среды. **Ключевые слова:** мембрана эритроцита, наноструктура, эритроцитарные индексы, недоношенные новорожденные.

Objective: to study the nanostructure of red blood cell membranes and erythrocyte index in preterm neonatal infants. **Subjects and methods.** The trial enrolled 47 neonatal infants, including 33 preterm infants who were included in a study group and 14 full-term infants who formed a comparative group. The gestational age of the preterm infants was 33.3 ± 1.9 weeks and the birth weight was 2065.4 ± 304.8 g. Red blood cell counts, hemoglobin, and erythrocyte indices were estimated and the red blood cells were examined using an atomic-force microscope. **Results.** At birth, the preterm infants showed macrocytosis, intrauterine poikilocytosis, and the impaired nanostructure of red blood cell membranes. Intrauterine hypoxia affects the red blood cell membrane nanostructures: a phospholipid bilayer and a spectrin matrix, without damaging the membrane protein component. The detected changes are reversible and directed to maintaining the functional ability of red blood cells in a critical situation. At birth, gestational age, a baby's weight, hemoglobin, and blood cholesterol and standard bicarbonate levels influence the parameters of a red blood cell component. The early neonatal period was characterized by an active process on the red blood cell membranes and a change of morphological forms, suggesting the continuing postnatal rearrangement of erythropoiesis and a preterm infant's adaptation to new environmental conditions. **Key words:** red blood cell membrane, nanostructure, erythrocyte indices, preterm neonatal infants.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-46-54

Аntenatalная и интранатальная гипоксия плода остаются предметом пристального изучения, т.к. последствия перенесенной гипоксии непредсказуемы и для доношенных, и для недоношенных новорожденных.

Antenatal and intrapartum hypoxia is a subject of extensive research because the consequences of hypoxia are not predictable both in full-term and preterm neonates. The violation of placenta morphological structure leading

Адрес для корреспонденции:

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Perepelitsa Svetlana Aleksandrovna
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

ных. Нарушение морфологической структуры плаценты, приводящее к развитию внутриутробной гипоксии, часто вызывает гематологические нарушения у плода и новорожденного [1]. Гипоксия вызывает различные изменения эритропоэза: при внутриутробной гипоксии в пуповинной крови определяется увеличение нормобластов, при острой гипоксии этот феномен отсутствует, т.е. нормобластоз появляется только при длительной внутриутробной гипоксии [2].

Железодефицитная анемия у беременных оказывает влияние на мембраны эритроцитов плода. В постнатальном возрасте у новорожденных нарушается пространственная конфигурация и топография белков мембраны с их смещением в наружные слои мембраны, снижением кальций — связывающей способности мембран. Дефицит железа у матери способствует дефицитному эритропоэзу у новорожденных, затруднению гемоглобинообразования, появлению хронической гипоксии и дисбалансу в системе эритрона, что проявляется нарушениями физико-химических показателей мембран эритроцитов и метаболизма клеточных структур [3].

Развитие гестоза сопровождается выраженными нарушениями морфологического строения эндотелия артерий и вены пуповины. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов и в тех сосудах, где проходят процессы обмена между кровью и тканями. Плотность соприкосновения эндотелиоцитов определяет проницаемость сосудистой стенки, текучесть крови, сохранения гомеостатического равновесия. Морфологические изменения, выявленные в эндотелии сосудов пуповины коррелируют с тяжестью состояния новорожденного при рождении [4].

В норме содержание гемоглобина в крови новорожденных выше, чем у взрослых. Онтогенетической отличительной особенностью гемоглобина является смена его типов, что определяется парциальным давлением кислорода и сменой органов кроветворения. В начале пренатального развития (7–14 недели) в крови эмбрионов обнаруживаются эмбриональные гемоглобины: Говер 1, Говер 2, Портланд 1. Они обладают высоким сродством к кислороду, что важно для развития плода. Фетальный гемоглобин начинает синтезироваться с 14 недели беременности и достигает максимального содержания к моменту рождения. Гемоглобин взрослого типа появляется еще в период внутриутробного развития и становится основным на первом году жизни. Фетальный и взрослый гемоглобины отличаются по строению белковой части молекулы, что определяет их различные свойства, необходимые для транспорта кислорода [5].

Клиническое исследование эритроцитарного звена является необходимым условием при лечении новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Исследования показали, что у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности имеет место реактивация синтеза гемоглобина F, что, вероятно, обеспечивает более эффективный газообмен в условиях гипоперфузии тканей [6].

to the development of intrauterine hypoxia often causes hematological disturbances of fetus and newborn [1]. Hypoxia results indifferent changes of RBC during pregnancy: in cord blood it causes the increase of normoblast content. The latter phenomenon is not observed in acute hypoxia, i.e. normoblasts appear only during prolonged fetal hypoxia [2].

Iron deficiency anemia in mothers affects the RBC membranes of the fetus. The topography of the proteins is altered in these newborns in post-partum period. The proteins are transferred to the outer layers of the membranes resulting in reduction of a calcium — binding capacity of the membrane. The iron deficiency in pregnant women promotes deficient erythropoiesis in their newborns, the violation of hemoglobin formation, chronic hypoxia and imbalance in the erythron system, which all cause violations of physico-chemical properties of RBC membranes and metabolism of cellular structures [3].

Pre-eclampsia development is accompanied by severe disturbances of morphological structure of endothelium of umbilical cord arteries and veins. This causes the damage of endothelial cells in the vessels, where the processes of exchange between blood and tissues occur. The density of the contraction between endothelial cells is determined by the permeability of vascular wall and blood flow contributing to homeostatic balance. Morphological changes detected in the endothelium of blood vessels of the umbilical cord correlate with the severity of the newborn condition at birth [4].

Normal hemoglobin content in blood of newborns is higher than in adults. Ontogenetic distinctive feature of the hemoglobin is changing of its type, which is determined by the partial pressure of oxygen and the changes in blood-forming organs. In early prenatal period (at 7–14 weeks) embryonic hemoglobins (Gover 1, Gover 2, Portland 1) are detected in embryonal blood. Hemoglobin molecules possess high affinity for oxygen that is important for fetal development. Fetal hemoglobin is synthesized starting from week 14 of pregnancy and reaches its maximum content by the time of birth. Hemoglobin of adult type appears in utero and becomes the principal one on the first year of life. Fetal and adult hemoglobins differ by the structure of the protein part of the molecule, which is determined by their various properties required for normal transport of oxygen [5].

Clinical study of the RBC level is important when choosing the treatment of critically ill infants. According to previous studies the reactivation of hemoglobin F synthesis is observed in newborns with multiple organ failure, which probably provides a more efficient gas exchange in cases of hypoperfusion of tissues [6].

The study performed using the atomic force microscopy (AFM) showed the damage of RBC membrane nanostructure in preterm infants from multiple pregnancies with unfavourable conditions of pregnancy. The early period of adaptation is characterized by changing of RBC morphological forms: planocytosis is followed by stomatocytosis. Other RBC forms, which appear due to an active

Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) показано, что у недоношенных новорожденных при неблагоприятно протекающей многоплодной беременности происходит антенатальное повреждение наноструктуры мембран эритроцитов. Течение раннего периода адаптации характеризуется сменой морфологических форм эритроцитов: planoцитоз сменяется стоматоцитозом, а также определяются другие формы, появление которых обусловлено активным процессом на мембране эритроцитов. Мембранный flickering наиболее выражен у второго ребенка из двойни, не зависимо от хориальности плаценты, второго и третьего ребенка из тройни, причем величина показателя увеличивается от первого к третьему. Коллизия близнецов сопровождается мембранным flickering высокой интенсивности у обоих детей и высоким стоматоцитозом [7, 8].

Для недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН) характерен внутриутробный пойкилоцитоз. Течение заболевания характеризуется нарушением микроструктуры мембран эритроцитов на уровне высот первого и второго порядков. Наиболее чувствительной является величина первого порядка, отражающая явление мембранного flickering, нормализация этого показателя происходит медленно. Структурное состояние белков мембраны эритроцитов не изменяется [7, 8].

Для проведения исследований применяются современные анализаторы, позволяющие определить максимальное количество показателей у новорожденных детей. В настоящее время все чаще используются эритроцитарные индексы, с помощью которых можно более точно оценить морфологические характеристики эритроцитов. К ним относят средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объему (RDW-SD, RDW-CV). В работах показано, что некоторые эритроцитарные индексы зависят от срока гестации, так, MCV у новорожденных уменьшается с увеличением гестационного возраста, т. е. у глубоко недоношенных детей он составляет 119 ± 7 fl, к концу беременности — 106 ± 4 fl. Снижение MCV у недоношенных детей может быть признаком раннего дефицита железа, который пока не приводит к анемии. Аналогичным образом изменяется MCH. На MCHC не влияет срок гестации. Снижение MCH, отражающее гипохромию эритроцитов, может также использоваться для диагностики железодефицитной анемии [9–11]. Однако, необходимы четкие лабораторные критерии для исследуемых показателей, особенно в неонатологии, т.к. возможна неправильная интерпретация полученных данных [12].

Особым объектом исследования является остаточная пуповинная кровь, т.к. получение физиологических значений для параметров крови новорожденных малодоступны, в связи с тем, что ее исследование у здоровых новорожденных не производится, а полученные результаты от больных детей сложно оценить. Поэтому, усилия многих специалистов направлены на создание банка лабораторных данных [12, 13].

process on RBC membrane, are also observed. Membrane flickering is more often observed in the second infant of twins and the second and the third infant of triplets, regardless placenta chorionality. The value of the index increases from the first to the third infant. Collision of twins is also accompanied by intensive membrane flickering and high stomatocytosis in both infants [7, 8].

Intrauterine poikilocytes are typical for premature infants with respiratory distress syndrome (RDS). The disease is characterized by the violations of RBC membrane microstructure at the level of heights of the first and second orders. The value of the first order is the most sensitive one. It reflects the phenomenon of membrane flickering. The normalization of this index is slow. The structural state of the proteins of the RBC membrane remains stable [7, 8].

Current analyzing tools, which allow determining the maximum number of parameters in newborn infants, were used for the study. Currently, RBC indices, which allow obtaining the data of RBCs morphological characteristics more accurately are increasingly used. The indices include the average volume of RSCs (MCV), mean hemoglobin content in RBCs (MCHC), the width of RBC distribution by volume (RDW-SD, RDW-CV). Several studies showed that some RBC indices depend on the gestational age; thus the MCV values in newborns decrease with the increasing of gestational age (it is less than 119 ± 7 fl in infants with extremely low gestational age and it is 106 ± 4 fl by the end of pregnancy). The decrease in MCV values in premature infants may be a sign of early iron deficiency, which does not cause anemia. MCH is changing in a similar way. MCHC does not depend on the gestational age. The decrease in MCH, reflecting RBC hypochromia, can also be used as a pattern for the diagnosis of iron-deficiency anemia [9–11]. However, a clear-cut laboratory criteria are needed for the studied indicators in neonatology because of incorrect interpretation of the data [12].

Umbilical cord blood is a special object of a research because there are only few studies in healthy newborns, and the results obtained from sick infants are various. Therefore, the efforts of numerous specialists are focused on developing banks of laboratory samples [12, 13].

Objective: to evaluate RBC nanostructure and RBC indices in preterm infants in the early neonatal period.

Materials and Methods

Forty seven newborns were enrolled in the study. The cohort included 33 pre-term (study group) and 14 full-term (group of comparison). The gestational age of the pre-term neonates was 33.3 ± 1.9 weeks, their birth weight was 2065.4 ± 304.8 grams.

The samples of umbilical blood of 14 in-term infants with favorable course of pregnancy urgent delivery were taken to obtain normal RBCs in the area of AFM microscope.

The mean gestational age of the infants was 39.4 ± 0.5 weeks, their birth weight was 3131.7 ± 588.8 grams, Apgar scale score was 8 ± 0.4 points (first-minute measurement).

The following methods were employed:

1. RBCs of the newborns were studied by atomic force microscopy (AFM). The objects of the study included residual umbilical cord blood (RUCB) of pre-mature infants, central

Цель работы — исследование наноструктуры эритроцитов и эритроцитарных индексов недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы

В исследование включили 47 новорожденных, из них 33 недоношенных новорожденных, составивших группу исследования, и 14 доношенных новорожденных группы сравнения. Гестационный возраст недоношенных новорожденных составлял $33,3 \pm 1,9$ недель, масса тела при рождении — $2065,4 \pm 304,8$ грамм.

Для получения нормальных эритроцитов в поле АСМ исследовали остаточную пуповинную кровь 14 доношенных новорожденных с благоприятным течением беременности и срочными родами. Средний гестационный возраст детей составил $39,4 \pm 0,5$ недель, масса тела при рождении — $3131,7 \pm 588,8$ грамм, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — $8 \pm 0,4$ балла.

Использовали следующие методы:

1. Исследование эритроцитов новорожденных в поле атомно-силового микроскопа (АСМ). Объектом исследования явились: остаточная пуповинная кровь (ОПК) недоношенных новорожденных, центральная венозная кровь через 7 часов после рождения и венозная кровь новорожденных 7-х суток жизни. ОПК забиралась сразу после пересечения пуповины. Изображение эритроцитов получали с помощью атомного силового микроскопа «NTEGRA prima» (Россия) в полуконтактном режиме. В качестве зондов использовали кантилеверы NSG01-A. Подробная методика исследования описана нами в других публикациях [7, 8].

2. Определение газового состава, кислотно-основного состояния и лактата крови проводили на анализаторе GemPremier 3000 (USA).

3. Определение эритроцитов, гемоглобина, а также показателей:

- A. Средний объем эритроцитов (MCV) рассчитывали по формуле:

$$\text{MCV (fl)} = \text{Hematocrit (11}^{-1}\text{)} * 1000 / \text{Erythrocyte count (*10}^{12} \text{ l}^{-1}\text{)}$$

- B. Среднее содержание гемоглобина в эритроците: $\text{MCH (pg)} = \text{Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Erythrocyte count (*10}^{12} \text{ l}^{-1}\text{)}$

- C. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците: $\text{MCHC (g dl}^{-1}\text{)} = \text{Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Hematocrit (11}^{-1}\text{)}$

- D. Ширина распределения эритроцитов по объему-RDW, включающая два параметра: процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции — $\text{RSW-CV (\%)} = (\text{SD} * 100\%) / \text{MCV}$, где SD-стандартное средне-квадратичное отклонение объема эритроцита от среднего значения; относительная ширина распределения эритроцитов по объему — RDW-SD .

Исследование проводили на анализаторе «Hemolux» (Китай) в 1-е, 3-и, 7-е сутки постнатального возраста.

4. Статистическую обработку данных АСМ проводили с помощью стандартной программы Origin 6.1., которая входит в состав Microsoft Office (USA). Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Полученные результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) и его достоверности. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В наших работах ранее показано, что при благоприятно протекавшей беременности и срочных родах в

venous blood 7 hours after the birth and venous blood of newborns 7 days after the birth. The samples of RUCB were taken immediately after crossing the umbilical cord. The image of RBCs was obtained with the aid of the atomic force microscope «NTEGRA prima» (Russia) in tapping mode. Cantilevers NSG01-A were used as probes. Detailed research methodology has been described in our previous publications [7, 8].

2. Gas composition, acid-base status and lactate blood level were determined by analyzer GemPremier 3000 (USA).

3. The quantitative indices such as RBCs, hemoglobin level, and the following indices were evaluated:

- A. the mean RBC volume (MCV) calculated by the formula: $\text{MCV (fl)} = \text{Hematocrit (11}^{-1}\text{)} * 1000 / \text{Erythrocyte count (*10}^{12} \text{ l}^{-1}\text{)}$

- B. The mean level of hemoglobin in RBCs: $\text{MCH (pg), Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Erythrocyte count (*10}^{12} \text{ l}^{-1}\text{)}$

- C. The mean concentration of hemoglobin in RBCs: $\text{MCHC (g dl}^{-1}\text{)} = \text{Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Hematocrit (11}^{-1}\text{)}$

- D. The distribution of RBCs by volume-RDW, which includes two indices: the percentage deviation of RBC volume from the mean one in the population- $\text{RSW-CV (\%)} = (\text{SD} * 100\%) / \text{MCV}$ (where SD is the standard deviation of the RBC volume mean) and the relative width of RBC distribution by volume — RDW-SD .

The study was performed using the analyzer Hemolux» (China) on the 1st, 3rd and 7th days after the birth.

4. Statistical processing of data was carried out using a standard program Origin 6.1 (Microsoft Office). The significance of differences was estimated by the factor analysis of variance (One-way ANOVA). The results of clinical and laboratory studies obtained by the methods of descriptive and non-parametric statistics were processed using software package «Statistica 6.0». Correlation analysis with the calculation of the correlation coefficient (r) and its validity was performed. All the differences between groups were considered to be significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Our previous works showed, that 85% of flat-shaped RBCs and 15% of transformed RBCs circulate in PCR of newborns in case of favorable pregnancy conditions and in-term birth: 3% of them are represented by echinocytes and stomatocytes, 9% by other cells, intermediate RBC forms caused by intrauterine poikilocytosis [7, 8].

Premature infants were characterized by polymorphism of RBCs. Taking into account the great variability among cells in the study, the statistical data were presented as median (Me , $LQ-UQ$). The results of the study are represented in table 1. The following types of erythrocytes were discovered in the PCR: discocytes, planocytes, stomatocytes, echinocyte, other (transitional) forms. Planocytes are the main RBC form in preterm infants, but the frequency of their occurrence is different.

Discocytes were discovered in 39.4 percent of premature infants. In case of favorable course of pregnancy and developing of acute hypoxia most of the RBCs were represented by discocytes (Fig. 1), and the morphological composition of blood was closer to the one of full-term infants. In premature infants, stomatocytes were found in 80% of pre-term infants, their number varied from 8% to 95% of the total RBC number. The study revealed that the pre-term infants with a gestational age of 31–36 weeks were characterized by specific RBC forms, which varied significantly.

Critical Conditions In Neonatology

Таблица 1. Морфологические формы эритроцитов недоношенных новорожденных на различных этапах исследования (Me, LQ–UQ)

Table 1. Various red blood cells (RBC) forms in preterm infants on different stages of the research (Me, LQ–UQ)

RBC forms	The level of the indices in the stages of investigation		
	UB	7 hours	7 days
Discocytes	13 (10–21)	14.1 (4–14.1)	35.5 (6.5–57.5)
Planocytes	53 (17.7–78)	49.5 (12–81)	20 (10–46)
Stomatocytes	20 (9–37)	22 (10–44)	49 (25–76)*
Echinocytes	8 (3.2–28)	11 (5–20.7)	5 (2–30)
Others	20 (5–33)	14 (6–30.3)	14 (8–42)

Note (примечание). RBC forms – формы эритроцитов; discocytes – дискоциты; planocytes – планоциты; stomatocytes – стома-тоциты; echinocytes – эхиноциты; others – другие; the level of the indices in the stages of investigation – значение показателей на этапах исследования; UB (umbilical cord blood) – остаточная пуповинная кровь. * – $P < 0.01$ the significance of the difference compared to UB (достоверность отличий по сравнению с остаточной пуповинной кровью).

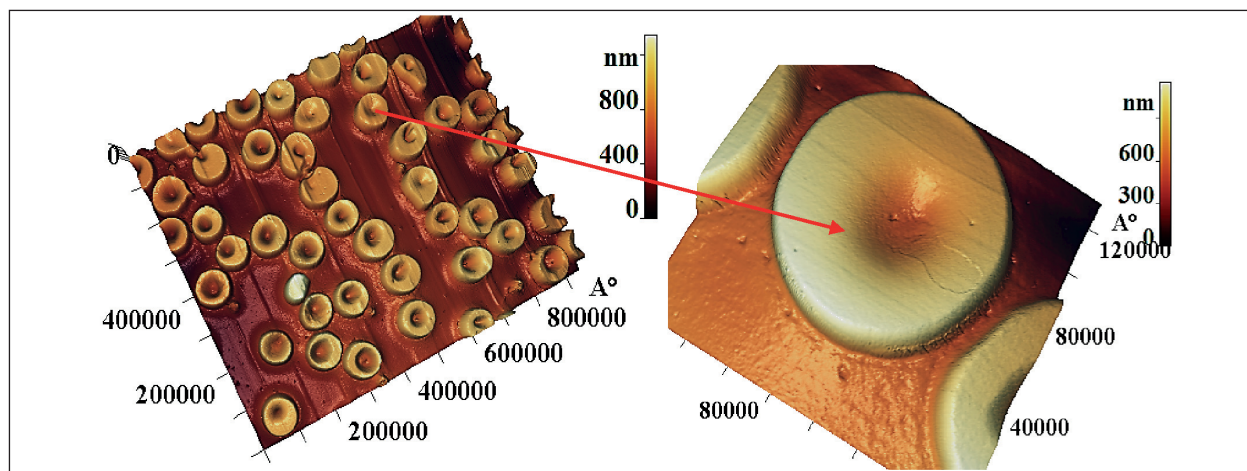


Рис. 1. Изображение эритроцитов недоношенного ребенка в формате 3D в поле 100×100 мкм и 10×10 мкм.

Fig. 1. The image of red blood cells of a preterm infant in 3D format; the area 100×100 mcm and 10×10 mem.

ОПК доношенных новорожденных циркулируют 85% эритроцитов плоской формы – планоциты 15% трансформированных эритроцитов, их них: по 3% клеток представлены эхиноцитами и стома-тоцитами, 9% – другими клетками, представляющие промежуточные формы эритроцитов, обусловленные внутриутробным пойкилоцитом [7, 8].

Для недоношенных новорожденных при рождении характерен полиморфизм эритроцитов. Учитывая большую вариабельность клеток при их исследовании, статистические данные представлены в виде медианы (Me, LQ–UQ). Результаты исследования представлены в табл. 1. В ОПК выявлены следующие виды эритроцитов: дискоциты, планоциты, стома-тоциты, эхиноциты, другие (переходные) клетки. Планоциты являются основной морфологической формой эритроцитов и у недоношенных новорожденных, но частота их встречаемости различная.

Дискоциты определялись у 39,4% недоношенных детей. При благоприятном течении беременности, и остро развившейся гипоксии плода, большинство эритроцитов представлено дискоцитами (рис. 1), и, в целом, морфологический состав приближался к показателям доношенных детей. Стома-тоциты характерны для 80% недоношенных новорожденных, их количество варьирует в значительных пределах: 8–95% от общего коли-

The analysis of RBC membrane nanostructure revealed that the height of the first order (h_1) was significantly higher in pre-term infants than in full-term infants ($P < 0.05$). Individual variability of h_1 pattern was detected. This index was 3.8–10 times and 1.5–3.2 times higher in pre-term infants than in full-term infants in 6 and 4 cases, respectively. Only in 3 children this pattern figures did not differ from the ones of full-term newborns. The height of the 2nd order (h_2) was 1.5–2.5 times higher in pre-term than in full-term infants in 50% of cases. The change of spectrin matrix is affected by multiple pregnancy, a severe form of preeclampsia, placenta previa. In 5 children the change of spectrin matrix was combined with the significant increase of h_1 . The height of the 3rd order (h_3) in two groups did not differ significantly, i.e. protein condition remained stable at birth in all infants ($p > 0.05$).

The data of the main RBC patterns in neonates is presented in table 2. It was established, that there were no signs of anemia at birth in neonates of both groups, the total RBC number corresponded to physiological norm. The average MCV values in premature infants were significantly higher in pre-term than in in-term infants ($p < 0.01$), i.e. macrocytosis was observed. It was discovered in 69.7% of cases in the group of pre-term infants, mainly in case of multiple pregnancies. Planocytes were the main form of RBCs in newborns. Planocytosis corresponded to the value of MCV = 96–117 fl.

чества эритроцитов. В исследовании выявлено, что для недоношенных детей с гестационным возрастом 31–36 недель характерны другие формы эритроцитов, которые имеют высокую вариабельность.

При анализе наноструктуры мембран эритроцитов выявили, что у недоношенных новорожденных высота 1-го порядка (h_1) достоверно превышала показатель доношенных детей ($p < 0,05$). Выявили индивидуальную вариабельность h_1 . У 6 недоношенных новорожденных величина этого порядка превышала показатель доношенных детей в 3,8–10 раз, в 4-х случаях величина h_1 была повышена в 1,5–3,2 раза, только у 3-х детей этот показатель не отличался от доношенных новорожденных. Высота 2-го порядка (h_2) у 50% недоношенных детей превышала показатель доношенных новорожденных в 1,5–2,5 раза. На изменение спектринного матрикса влияют многоплодие, тяжелая форма гестоза, предлежание плаценты. У 5 детей изменения спектринного матрикса сочетались со значительным увеличением высоты h_1 мембраны эритроцитов. Высота 3-го порядка (h_3) достоверно не отличались между группами, т.е. при рождении у всех новорожденных структурное состояние белков было стабильным ($p > 0,05$).

Данные исследования основных показателей эритроцитарного звена у новорожденных представлены в табл. 2. Установили, что при рождении у новорожденных обеих групп признаков анемии не было, общее количество эритроцитов и гемоглобин соответствовали физиологическим значениям. Средняя величина MCV у недоношенных детей была достоверно выше, чем у доношенных ($p < 0,01$), т.е. характерен макроцитоз. В группе недоношенных детей он встречался в 69,7% случаев, преимущественно у новорожденных от многоплодной беременности. Платоциты являлись основной формой клеток у новорожденных. Платоцитозу соответствовала величина MCV = 96–117 fl. Показатели MCH, MCHC, RDW-SD также были достоверно выше у недоношенных детей ($p < 0,01$). Выявленные изменения являются физиологическим явлением для недоношенных новорожденных, т.к. существует закономерность, чем меньше гестационный возраст, тем выше

The indicators of MCH, MCHC, RDW-SD were also significantly higher in preterm infants ($p < 0.01$). Specific changes are physiological phenomenon, which is typical for premature infants, in which the smaller the gestational age is, the higher is the MCV index. That means that the smaller the gestational age of the child is, the more extensive is macrocytosis. The latter determines the transport of oxygen to the tissues of the fetus at a certain stage of ontogenesis. The data obtained match the results of the studies of other authors [10].

The early neonatal period was characterized by poikilocytosis; the morphological composition of RBCs was not changed by the 7th hour of postnatal life (table 2). In some cases, changes of nanostructure of RBC membranes were detected: increase of h_1 was observed in 3 newborns, i.e. flickering of RBC membrane remained, the height of h_2 was increased in only one child, the decrease of corresponding indices was observed in other cases. Significantly stomacytosis was observed on the 7th day after the birth ($p < 0.05$), h_1 increased in 4 premature infants, i.e. the RBC membrane flickering increased.

A significant decrease of RBC number and hemoglobin occurred on the 7th day of life ($p < 0.05$), which is a physiological process, reflecting the neonatal period in newborns. The mean RDW-CV was stable within the whole time of the study. The dynamics of other RBC indicators levels are represented in figure 2. The mean MCV, MCHC in premature infants had no tendency to decrease, i.e. macrocytosis remained, there has been a significant decrease in MCH and RDW-SD, which is the pattern, since both indicators depend on the level of hemoglobin ($p < 0.05$).

By the end of the early neonatal period, the clinical condition of 94% of premature infants improved, respiratory failure resolved, ventilation and infusion therapy were terminated. Two lethal cases were due to the severe congenital pneumonia.

Correlation analysis showed multiple correlations between metabolism indicators and RBC indices and the resulting regression equation was obtained:

- A feedback link of medium strength between body weight and MCH at birth ($r = -0.4$, $p = 0.049$); $MCH = 44,382 - 0,0028 \cdot x$

Таблица 2. Показатели эритроцитарного звена у новорожденных при рождении
Table 2. Red blood cells (RBC) indices in newborns at birth

Parameters	Value of parameters in the groups		P
	preterm	full-term	
Er*10 ¹² /L	4.96±0.9	5.38±0.65	0.12
Hb, g/l	192.4±31.9	177.6±26.2	0.14
MCV, fl	98.5±8.9	90.7±1.8*	0.003
MCH, pg	38.6±2.5	32.8±1.9*	0.000000
MCHC, g/l	395.6±39	361.7±13.1*	0.003
RDW-CV, %	15.4±0.5	15.3±0.7	0.66
RDW-SD, fl	53.8±3.3	50.6±2.2*	0.002

Note (примечание): parameters — показатели; value of parameters in the groups — значение показателей в группах; preterm — недоношенные; full-term — доношенные; Er*10¹²/L — red blood cells (количество эритроцитов); Hb, g/l — hemoglobin (гемоглобин); MCV, fl — mean cell volume (средний объем эритроцитов); MCH, pg — mean corpuscular hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците); MCHC, g/l — hemoglobin concentration in a given volume of habed erythrocytes (средняя концентрация гемоглобина в заданном объеме эритроцитов); RDW-CV, % — coefficient variable of red blood cell distribution (процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции); RDW-SD, fl — red blood cell distribution width with standard deviation (относительная ширина распределения эритроцитов по объему); * — $P < 0.01$ — the significance of the difference between the groups (достоверность отличий между группами).

Critical Conditions In Neonatology

показатель MCV. Т.е. чем меньше гестационный возраст ребенка, тем больше выражен макроцитоз, что на определенном этапе онтогенеза определяет транспорт кислорода к тканям плода. Полученные данные соответствуют исследованиям других авторов [10].

Течение раннего неонатального периода характеризовалось сохранением пойкилоцитоза, к 7 часам постнатальной жизни морфологический состав эритроцитов не изменился (табл. 2). В отдельных случаях выявляли изменения наноструктуры мембран: у 3-х новорожденных отмечали рост величины h_1 , т.е. сохранялся flickering мембраны эритроцитов, высота h_2 увеличилась только у одного ребенка, в остальных случаях произошло снижение исследуемого показателя. К 7-м суткам жизни достоверно увеличился стомацитоз ($p < 0,05$), высота h_1 возросла у 4 недоношенных новорожденных, т.е. усилился flickering мембраны эритроцитов.

К 7-м суткам жизни произошло достоверное снижение количества эритроцитов и гемоглобина ($p < 0,05$), что является физиологическим процессом, отражающим течение неонатального периода у новорожденных. Средняя величина RDW-CV была стабильной в течение всего времени исследования. Динамика других показателей эритроцитарного звена представлена на рис. 2. Средняя величина MCV, MCHC, у недоношенных детей не имела тенденции к снижению, т.е. сохранялся макроцитоз, при этом произошло достоверное снижение MCH и RDW-SD, что является закономерностью, т.к. оба показателя зависят от уровня гемоглобина ($p < 0,05$).

К концу раннего неонатального периода клиническое состояние 94% недоношенных новорожденных улучшилось, разрешилась дыхательная недостаточность, прекращены ИВЛ, инфузионная терапия. В 2-х случаях наступил летальный исход, обусловленный течением врожденной пневмонии.

Корреляционный анализ показал, что у недоношенных новорожденных существуют множественные корреляционные связи между показателями метаболизма и эритроцитарными индексами, а также получено уравнение регрессии:

- Обратная связь средней силы между массой тела и MCH при рождении ($r = -0,4$, $p = 0,049$); $MCH = 44,382 - 0,0028 * x$

- Обратная связь средней силы между массой тела и RDW-SD при рождении ($r = -0,5$, $p = 0,008$); $RDW-SD = 62,5803 - 0,0044 * x$

- Прямая связь средней силы между холестерином (XC) и MCV при рождении ($r = 0,5$; $p = 0,01$); $XC = -2,3552 + 0,0436 * x$.

- Обратная связь средней силы между гемоглобином и MCV при рождении ($r = -0,5$, $p = 0,01$); $MCV = 129,468 - 0,1538 * x$.

- Прямая связь средней силы между высотой мембраны эритроцитов 1-го порядка и величиной стандартного бикарбоната (SBC) через 7 часов после рождения ($r = 0,5$; $p = 0,04$); $h_1 \text{ 7 часов} = 2,8327 + 0,0983 * x$

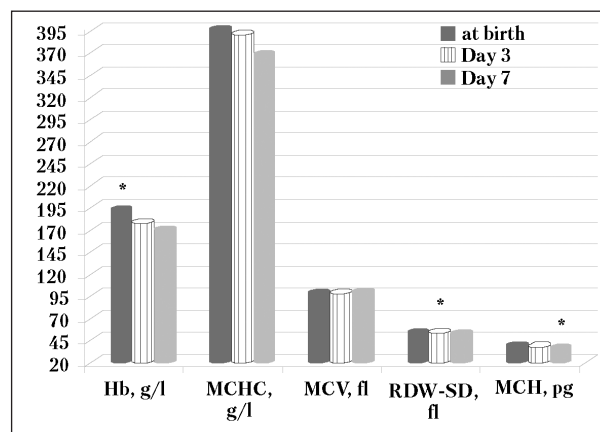


Рис. 2. Основные показатели эритроцитарного звена у недоношенных новорожденных.

Fig. 2. The main red blood cells (RBC) indices in preterm infants.

Note (примечание): at birth — при рождении; days — дни; gemoglobin (Hb) — гемоглобин; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах); MCV — mean cell volume (средний объем эритроцитов); RDW-SD — red blood cell distribution width with standard deviation (ширина распределения эритроцитов по объему); MCH — mean hemoglobin concentration in erythrocyte (среднее содержание гемоглобина в эритроците). * — $P < 0,05$ versus umbilical red blood (достоверность отличий по сравнению с ОПК).

- A feedback link of medium strength between body weight and RDW-SD at birth ($r = -0,5$, and $p = 0,008$); $RDW-SD = 62,5803 - 0,0044 * x$

- A direct link of medium strength between cholesterol (LDL) and MCV at birth ($r = 0,5$; $p = 0,01$); $XC = -2,3552 + 0,0436 * x$.

- A feedback link of medium strength between hemoglobin and MCV at birth ($r = 0,5$, $p = 0,01$); $MCV = 129,468 - 0,1538 * H$.

- A direct link of medium strength between the height of the erythrocyte membrane 1-th order and the value of the standard bicarbonate (SBC) after 7 hours of birth ($r = 0,5$; $p = 0,04$); $h_1 \text{ 7 hours} = 2,8327 + 0,0983 * x$

- A direct link of medium strength between hemoglobin and MCHC on the first day of life ($r = -0,5$, and $p = 0,01$); $MCHC = 262,7947 + 0,6705 * H$.

Thus, macrocytosis, intrauterine poikilocytes, violation of the macro-structure of RBC membranes were typical for the preterm infants. Intrauterine hypoxia affects two nanostructural components of the RBC membrane, phospholipid bilayer and spectrin matrix. The damage of the protein component of the membrane, however, does not occur. The changes are reversible and their aim is to preserve the RBCs functional capacity in the early period of adaptation. Gestational age, infants' birth weight, hemoglobin, cholesterol and standard bicarbonate blood level affect the RBC indices.

The early neonatal period was characterized by an active process within the RBC membranes when their morphological forms are changing that demonstrate the ongoing reorganization of erythropoiesis and adaptation of a premature infant to a new environmental conditions.

• Прямая связь средней силы между гемоглобином и МСНС в первые сутки жизни ($r=-0,5$, $p=0,01$); МСНС = $262,7947+0,6705 \cdot x$.

Таким образом, при рождении для недоношенных новорожденных характерен макроцитоз, внутриутробный пойкилоцитоз, нарушение макроструктуры мембран эритроцитов. Внутриутробная гипоксия влияет на две наноструктуры мембраны эритроцита: фосфолипидный бислой и спектринный матрикс. Повреждения белкового компонента мембраны не происходит. Выявленные изменения являются обратимыми и направлены на сохранение функциональной способности эритроцитов в раннем периоде адаптации. На показатели эритроцитарного звена при рождении влияют гестационный возраст, масса тела ребенка, количество гемоглобина, содержание холестерина и стандартного бикарбоната в крови. Течение раннего неонатального периода характеризовалось активным процессом на мембранах эритроцитов, сменой морфологических форм, что свидетельствует о продолжающейся постнатальной перестройке эритропоэза, адаптации недоношенного ребенка к новым условиям внешней среды.

Заключение

Неблагоприятное течение беременности, осложненное внутриутробной гипоксией плода, влияет на морфологическую структуру эритроцитов, вызывает функциональные изменения наноструктуры мембран, что проявляется у недоношенных новорожденных выраженным пойкилоцитозом, усиленным flickering мембраны эритроцитов и изменениями спектринного мат-

Conclusion

Unfavorable course of pregnancy complicated by intrauterine fetal hypoxia affects the RBC morphological features and causes functional changes of RBC membranes nanostructure leading to extensive poikilocytosis, strong flickering in RBC membranes and changes of spectrin matrix in premature neonate. The revealed changes demonstrate the influence of hypoxia on the nanostructure of RBC membranes. The early neonatal period is characterized by postnatal reorganization of circulation, active process in RBC membranes and poikilocytosis. Macrocytosis and planocytosis reflect the state of compensatory erythropoiesis. It is a physiological condition of RBCs in premature babies. Normalization of RBC morphological composition does not occur till the end of the early neonatal period, and therefore, further clinical observation and laboratory control are needed.

рикса. Выявленные изменения свидетельствуют о влиянии степени гипоксии на наноструктуру мембран эритроцитов. Течение раннего неонатального периода характеризуется постнатальной перестройкой кровообращения, активным процессом на мембранах эритроцитов, сохранением пойкилоцитоза. Макроцитоз и планоцитоз отражают компенсаторное состояние эритропоэза, являются физиологическим состоянием эритроцитов для недоношенных детей. Нормализации морфологического состава эритроцитов к концу раннего неонатального периода не происходит, в связи с чем, необходимо дальнейшее клиническое наблюдение и лабораторный контроль.

Литература

1. Black L.V., Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin. Perinatol.* 2009; 33 (1): 12–19. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.10.005>. PMID: 19167577
2. Зими́на Н.Н., Румянцев С.А., Майорова О.А., Яковлева М.В., Курцер М.А. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии плода на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных. *Детская больница.* 2010; 2: 48–57.
3. Давая Я.Х., Шубина М.В., Зайцева О.И., Терещенко С.Ю. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов новорожденных при анемии беременных. *Якутский мед. журнал* 2010; 2: 9–11.
4. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р., Попова О.П. Гестоз как проявление иммунного эндотелиоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009; 8 (6): 17–22.
5. Данилова Л.А. (ред.). Возрастная биохимия. Учебное пособие. СПб.: СОТИС; 2007: 152.
6. Волосников Д.К., Серебрякова Е.Н. Уровень фетального гемоглобина у новорожденных детей с синдромом полиорганной недостаточности. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2010; 55 (1): 21–24.
7. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В. Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 12–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>
8. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В. Наноструктура мембран эритроцитов недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 11–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-11>
9. Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 672.
10. Christensen R.D., Jopling J., Henry E., Wiedmeier S.E. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a

References

1. Black L.V., Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin. Perinatol.* 2009; 33 (1): 12–19. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.10.005>. PMID: 19167577
2. Zimina N.N., Rumyantsev S.A., Mayorova O.A., Yakovleva M.V., Kurtser M.A. Vliyaniye ostroi i khronicheskoi vnutritrobnoi gipoksii ploda na formirovaniye kletochnogo sostava pupovinnoi krovi donoshennykh novorozhdennykh. [Impact of acute and chronic intrauterine fetal hypoxia on the formation of the cellular composition of umbilical cord blood in full-term neonatal infants]. *Detskaya Bolnitsa.* 2010; 2: 48–57. [In Russ.]
3. Davaya Ya.Kh., Shubina M.V., Zaitseva O.I., Tereshchenko S.Yu. Strukturno-funktsionalnoe sostoyaniye membran eritrotsitov novorozhdennykh pri anemii beremennykh. [The structural and functional state of red blood cell membranes in neonatal infants with pregnant women with anemia]. *Yakutsky Meditsinsky Zhurnal.* 2010; 2: 9–11. [In Russ.]
4. Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Gasanova S.R., Popova O.P. Gestoz kak proyavleniye immunnogo endotelioza. [Gestosis as manifestation of immune endotheliosis]. *Voprosy gynecologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 8 (6): 17–22. [In Russ.]
5. Danilova L.A. (red.). Vozrastnaya biokhimiya. Uchebnoye posobie. [Age biochemistry. A text-book]. Sankt Peterburg: SOTIS; 2007: 152. [In Russ.]
6. Volosnikov D.K., Serebryakova E.N. Uroven' fetalnogo gemoglobina u novorozhdennykh detei s sindromom poliorgannoi nedostatochnosti. [Fetal hemoglobin level in newborn babies with multiple organ dysfunction syndrome]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2010; 55 (1): 21–24. [In Russ.]
7. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseyeva S.V. Osobennosti membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh pri mnogoplodnoi beremennosti. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The specific features of red blood cell membranes in premature neonates due to multiple pregnancy. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 12–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>. [In Russ.]

Critical Conditions In Neonatology

- multihospital health care system. *J. Perinatol.* 2008; 28 (1): 24–28. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211852>. PMID: 17972890
11. Subramanian D.N., Kitson S., Bhaniani A. Microcytosis and possible early iron deficiency in paediatric inpatients: a retrospective audit. *BMC Pediatr.* 2009; 9: 36–40. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-9-36>. PMID: 19480646
 12. Christensen R.D., Del Vecchio A., Henry E. Expected erythrocyte, platelet and neutrophil values for term and preterm neonates. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl 5): 77–79. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.715472>. PMID: 23025775
 13. Lee H.R., Shin S., Yoon J.H., Kim B.J., Hwang K.R., Kim J.J., Roh E.Y. Complete blood count reference values of donated cord blood from Korean neonates. *Korean J. Lab. Med.* 2009; 29 (3): 179–184. <http://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.3.179>. PMID: 19571613
 8. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseyeva S.V. Nanostruktura membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Nanostructure of red blood cell membranes in premature neonates with respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 19 (6): 11–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-11>. [In Russ.]
 9. Lewis S.M., Bain B.J., Bates I. Prakticheskaya i laboratornaya gematologiya. 10-e izd. [Practical and laboratory hematology. 10th ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 672.
 10. Christensen R.D., Jopling J., Henry E., Wiedmeier S.E. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J. Perinatol.* 2008; 28 (1): 24–28. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211852>. PMID: 17972890
 11. Subramanian D.N., Kitson S., Bhaniani A. Microcytosis and possible early iron deficiency in paediatric inpatients: a retrospective audit. *BMC Pediatr.* 2009; 9: 36–40. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-9-36>. PMID: 19480646
 12. Christensen R.D., Del Vecchio A., Henry E. Expected erythrocyte, platelet and neutrophil values for term and preterm neonates. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl 5): 77–79. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.715472>. PMID: 23025775
 13. Lee H.R., Shin S., Yoon J.H., Kim B.J., Hwang K.R., Kim J.J., Roh E.Y. Complete blood count reference values of donated cord blood from Korean neonates. *Korean J. Lab. Med.* 2009; 29 (3): 179–184. <http://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.3.179>. PMID: 19571613

Поступила 23.05.14

Submitted 23.05.14



Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи
при внезапной сердечной смерти проводятся
на регулярной основе
в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
совместно с Российским Национальным советом по реанимации
и Европейским советом по реанимации

Контактное лицо – директор курса,
к. м. н. Кузовлев Артем Николаевич
Тел.: 8 (926) 188-76-41

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com

www.niiorramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2

Сайт НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского – www.niiorramn.ru

НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕАНИМАТОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

К. А. Попугаев, И. А. Савин, А. В. Ошоров

НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

New Aspects of Resuscitation in Neurology and Neurosurgery

K. A. Popugaev, I. A. Savin, A. V. Oshorov

Academician N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia
16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Течение критических состояний в неврологии и нейрохирургии обладает особенностями, связанными со сложностью патогенеза церебрального повреждения, что, в свою очередь, обуславливает специфику реанимационной помощи. Для краткости изложения методы общей реаниматологии в неврологии и нейрохирургии целесообразно характеризовать термином нейрореаниматология. В статье освещены последние тенденции в проведении мультимодального мониторинга и специфической терапии в нейрореаниматологии. Кроме этого, приведены данные, показывающие исключительную важность осуществления инфекционного контроля при лечении пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в критическом состоянии. **Ключевые слова:** нейрореаниматология, мультимодальный мониторинг, нейромониторинг, нейропротекция, инфекционный контроль.

The course of critical conditions in neurology and neurosurgery has specific features associated with the complex pathogenesis of brain injury, which in turn determines the specificity of resuscitation care. For a brief description, general resuscitation methods in neurology and neurosurgery should be characterized by the term of neuroresuscitation. The paper presents the latest trends in multimodality monitoring and specific therapy in neuroresuscitation. Furthermore, it gives the data showing the great importance of infection monitoring for the treatment of critically ill neurological and neurosurgical patients. **Key words:** neuroresuscitation, multimodality monitoring, neuromonitoring, neuroprotection, infection monitoring.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-55-64

Введение

Базовые принципы ведения неврологических и нейрохирургических пациентов при развитии у них критического состояния не отличаются от таковых у других реанимационных пациентов. Однако патогенез церебральных катастроф обладает рядом особенностей [1–4], которые иногда столь важны, что именно они определяют исход заболевания.

Целесообразность создания специализированных отделений реанимации для пациентов неврологического и нейрохирургического профиля была доказана при проведении мета-анализа, основанного на результатах лечения почти 25000 пациентов. Госпитализация этих пациентов в нейрореанимационное, а не в общереанимационное отделение, снижает риск развития летального исхода и повышает шансы на благоприятный исход [5]. Ведение нейрореанимационного пациента нейрореаниматологом улучшает исходы заболевания.

Introduction

The basic principles for management of neurological and neurosurgical patients in a critical condition do not differ from those for other critical care patients. However, the pathogenesis of cerebral accidents has a number of features that are sometimes so important that they determine the disease outcome. In this regard, the critical care in neurology and neurosurgery is considered as a neurocritical care [1–4].

The reasonability of establishing specialized critical care units for neurological and neurosurgical patients was proved by the meta-analysis based on the results of treatment of almost 25,000 patients. Admission of these patients to a neurocritical care unit, rather than to usual critical care unit, reduces the risk of death and increases the chances of a favorable outcome [5]. Management of the neurocritical care patient by the neurointensivist improves disease outcomes. This effect is most evident in the popu-

Адрес для корреспонденции:

Попугаев Константин Александрович
E-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

Correspondence to:

Popugaev Konstantin Aleksandrovich
E-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

Reviews

Этот эффект наиболее очевиден в популяции пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) и наименее очевиден в группе больных с гипертонией и геморрагическим инсультом [6]. Также показано, что уменьшение времени пребывания пациента в отделении реанимации и расходов происходит в том случае, если команду врачей, занимающихся лечением нейрореанимационного пациента, возглавляет нейрореаниматолог [5]. Нейрореаниматология является одним из наиболее молодых и динамично развивающихся направлений реаниматологии. Ниже обсуждаются последние тенденции в механизмах оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента, развитии нейромониторинга, специфической нейрореанимационной интенсивной терапии и инфекционного контроля.

Оценка уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента. Традиционным инструментом оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационного пациента являются шкалы. Наиболее известной и широко используемой шкалой является Шкала Комы Глазго (ШКГ), которая была разработана и внедрена в клиническую практику в середине 70-х годов прошлого столетия [7, 8]. ШКГ оценивает способность открывать глаза, а также речевую и двигательную реакцию пациента. Изначально ШКГ была создана для оценки состояния пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) paramедиками и использовалась однократно, исключительно при поступлении пациента в стационар. За счет своей простоты и воспроизводимости ШКГ в дальнейшем стала использоваться фактически у всех популяций нейрореанимационных больных и не только при поступлении пациента в стационар.

В 1980-х годах было создано еще две шкалы, оценивающие уровень сознания и неврологическую тяжесть состояния нейрореанимационных пациентов — это шкала комы Инсбрука и, так называемая, шкала RLS85 [9, 10]. По разным причинам они не получили широкого распространения.

В 2005 году была впервые опубликована шкала FOUR [11]. Она оценивает выраженность глазодвигательных нарушений и зрачковых рефлексов, а также двигательные реакции пациента и его дыхательный паттерн. Как и ШКГ, шкала FOUR проста в использовании, она хорошо воспроизводима, но в отличие от ШКГ она может с успехом использоваться у пациентов с афазией, интубированных больных и при синдроме запятого человека (locked-in синдроме). Кроме этого, шкала FOUR оценивает сегментарно-стволовые рефлексy, что также выгодно ее отличает от ШКГ. Рутинно эта шкала используется в клинике Mayo, где она была изобретена, и еще в ряде госпиталей США. Однако в течение последних лет появляется все больше работ, свидетельствующих о высокой валидности шкалы FOUR у самых разных групп нейрореанимационных пациентов [12–14]. Эти публикации дают основания предполагать, что в ближайшем будущем шкала FOUR

will be the most widely used scale for assessing the level of consciousness and neurological severity of the neurocritical care patient condition. It is least evident in the group of patients with hypertension and hemorrhagic stroke [6]. It was also demonstrated that a reduction in both longevity of patient's staying at a critical care unit and expenses occurs, when a team of doctors who treat the neurocritical care patient is headed by the neurointensivist [5]. Neurocritical care is one of the youngest and fastest growing branches of critical care. Below, we will discuss the latest trends in the mechanisms of assessing the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition, the development of neuromonitoring, and specific neurocritical care and infection control.

Assessment of the consciousness level and neurological severity of a neurocritical care patient condition. Scales are a traditional tool to assess the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition. The most famous and widely used scale is the Glasgow Coma Scale (GCS), which was developed and introduced into the clinical practice in the mid-70s of the last century [7, 8]. The GCS assesses the ability to open eyes as well as the patient verbal and motor response. Originally, the GCS was developed to assess the condition of patients with traumatic brain injury (TBI) and was used by paramedics on a single occasion, solely at patient admission to the hospital. Due to its simplicity and reproducibility, the GCS was further used virtually in all populations of neurocritical care patients, and not only at patient admission to the hospital.

In the 1980s, two more scales were developed that assessed the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition. These are the Innsbruck Coma Scale and the so-called RLS85 scale [9,10]. For a number of reasons, they are not widespread.

In 2005, the FOUR scale was first published [11]. It assesses severity of oculomotor disorders and the pupillary reflexes as well as the patient motor responses and breathing pattern. Like the GCS, the FOUR scale is easy to use, it is reproducible, but in contrast to the GCS, it can be used successfully in aphasia patients, intubated patients, and in the locked-in syndrome. In addition, the FOUR scale assesses the segmental brainstem reflexes, which also sets it apart from the GCS. This scale is routinely used at the Mayo clinic, where it was invented, and also in a number of US hospitals. However, a growing number of papers have appeared in recent years that indicate high validity of the FOUR scale in very different groups of neurocritical care patients [12–14]. These publications provided reasons to believe that the FOUR scale should replace the GCS in near future to assess better both the consciousness level and neurological severity of the neurocritical care patient condition.

Monitoring. The main aim of neurocritical care is the prevention and earliest correction of secondary brain injury factors (ischemia and hypoxia) that develop as a result of hypotension, hypoxemia, intracranial hypertension, seizures, fever, hypoglycemia, dysnatremia, and a number of other clinical conditions. Ischemia and hypoxia,

займет место ШКГ для оценки уровня сознания и неврологической тяжести состояния нейрореанимационных пациентов.

Мониторинг. Основной целью нейрореаниматологии является профилактика и максимально ранняя коррекция факторов вторичного повреждения головного мозга — ишемии и гипоксии, развивающихся вследствие артериальной гипотензии, гипоксемии, внутричерепной гипертензии, судорог, лихорадки, гипогликемии, диснатриемии и целого ряда других клинических состояний. Ишемия и гипоксия, в свою очередь, приводят к отеку, нейровоспалению, митохондриальной дисфункции, синтезу глутамата и других возбуждающих аминокислот, кортикальной деполяризации. В конечном итоге, эти патогенетические каскады вызывают гибель нейрональных клеток вследствие некроза, апоптоза или случайной некротической гибели [15].

Профилактика и максимально ранняя коррекция факторов вторичного повреждения мозга невозможны без использования мультимодального мониторинга, который представляет собою комбинацию системного мониторинга и нейромониторинга. Системный клиничко-лабораторный мониторинг оценивает модальности, потенциально приводящие к развитию церебральной ишемии или гипоксии. Это мониторинг артериального давления, оксигенации, уровня гликемии и так далее. Нейромониторинг разделяется на глобальный и регионарный. Глобальный нейромониторинг включает в себя такие опции, как внутричерепное и церебральное перфузионное давление, электроэнцефалография, сатурация оттекающей от мозга крови, неинвазивная инфракрасная спектроскопия, индекс реактивности давления и другие. Регионарный нейромониторинг — это мониторинг напряжения кислорода в ткани мозга, микродиализ, мониторинг церебрального кровотока, электрокортикография. Как регионарный, так и глобальный нейромониторинг направлен на выявление морфологических, метаболических или электрофизиологических последствий церебральной ишемии или гипоксии.

Одна мониторинговая опция способна оценить лишь одну модальность: или клиничко-лабораторную, способную стать причиной церебральной ишемии, или патофизиологическую, являющуюся последствием церебральной ишемии. Так, мониторинг артериального давления оценивает только артериальное давление, мониторинг сатурации — оксигенацию, а микродиализ — маркеры клеточной ишемии. Попытки доказать позитивные эффекты той или иной мониторинговой опции на исходы заболевания нейрореанимационных пациентов неизменно терпят крах, поскольку другие мониторинговые опции или не принимаются во внимание, или их вовсе не используют. Это является причиной формирования нигилистического отношения к тем или иным опциям мультимодального мониторинга. Кроме этого, не стоит забывать, что сам по себе мониторинг никак не влияет ни на процесс лечения, ни на исходы заболевания. На них влияют решения по изменению проводи-

in turn, lead to edema, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, synthesis of glutamate and other excitatory amino acids, and cortical depolarization. Ultimately, these pathogenetic cascades cause neuronal cell death due to necrosis, apoptosis, or accidental necrotic death [15].

The prevention and earliest correction of possible secondary brain injury factors are impossible without the use of multimodal monitoring that is a combination of systematic monitoring and neuromonitoring. Systematic clinical and laboratory monitoring evaluates the modalities potentially leading to the development of cerebral ischemia or hypoxia. This monitoring includes evaluation of blood pressure, oxygenation, glycemic level et cetera. Neuromonitoring is divided into global and regional. Global neuromonitoring includes options such as the intracranial and cerebral perfusion pressure, electroencephalography, saturation of blood out flowing from the brain, noninvasive infrared spectroscopy, the pressure reactivity index, and others. Regional neuromonitoring is monitoring of the oxygen tension in the brain tissue, microdialysis, monitoring of cerebral blood flow, and electrocorticography. Both regional and global neuromonitoring is oriented on identification of the morphological, metabolic, and electrophysiological effects of cerebral ischemia or hypoxia.

One monitoring option is capable of assessing only one modality: either clinical laboratory one, which may lead to cerebral ischemia, or pathophysiological one, which is a consequence of cerebral ischemia. For example, blood pressure monitoring evaluates only the blood pressure, oxygen saturation monitoring evaluates oxygenation, and microdialysis evaluates cellular ischemia markers. Attempts to prove the positive effects of a certain monitoring option on disease outcomes in neurocritical care patients fail invariably, because other monitoring options are neither taken into account nor used at all. This is the reason for the formation of a nihilistic attitude to different options of multimodal monitoring. Also, it should be remembered that monitoring by itself has no effect either on the treatment process or on disease outcomes. They are affected by decisions to change ongoing intensive therapy that are, in turn, based on the monitoring data.

A new trend in the development of multimodal monitoring in neurocritical care is widespread implementation of information technologies. The philosophy of this trend is based on simple logics. If the development of isolated monitoring options did not improve outcomes, then it is reasonable to use the maximum possible number of monitoring options, to save the obtained data on a single server, to process the data as fast as possible, to create decision-making algorithms for each of the possible combinations of the obtained data, and to provide the attending neurointensivist with several possible variants of the treatment correction. As a result, a personalized approach to ongoing intensive therapy, which is based on multimodal monitoring and advanced information technologies, is formed [16].

A striking example of using a combination of monitoring and information technologies is application of the

мой интенсивной терапии, которые, в свою очередь, основаны на данных проводимого мониторинга.

Новой тенденцией развития мультимодального мониторинга в нейрореанимации является широкое внедрение информационных технологий. Философия этого направления основана на простой логике. Если развитие изолированных мониторинговых опций не привело к улучшению исходов, то целесообразным является использование максимально возможного количества мониторинговых опций, сохранение полученных данных на едином сервере, максимально быстрая их обработка, создание алгоритмов принятия решений для каждого из возможных комбинаций получаемых данных и предоставление лечащему нейрореаниматологу несколько возможных вариантов коррекции терапии. В результате формируется индивидуализированный подход к проводимой интенсивной терапии, основанный на мультимодальном мониторинге и современных информационных технологиях [16].

Ярким примером использования комбинации мониторинга и информационных технологий является применение индекса реактивности давления (PRx). Этот параметр представляет собою корреляционный коэффициент между флюктуациями медленных волн внутричерепного и артериального давления [17, 18]. В результате мониторинга внутричерепного и артериального давления и дальнейшего специального математического анализа происходит расчет индекса реактивности давления. На основании полученных результатов можно сделать вывод о сохранности ауторегуляции или ее утрате. В результате не только происходит коррекция интенсивной терапии, но и возможно принятие тактических решений, например, о необходимости выполнения наружной декомпрессивной трепанации черепа.

Существует ряд проблем, которые препятствуют быстрой реализации на практике философии комбинации мультимодального мониторинга и информационных технологий [16]. Во-первых, различные мониторинговые системы имеют специфические сигналы, которые сложно привести к общему знаменателю при их сохранении на едином сервере. Во-вторых, серьезной проблемой является «зашумленность» первичной информации. При анализе мониторируемых параметров у постели больного врач без особых затруднений способен понять, какие значения являются истинными, а какие из них являются артефактом или возникли в результате, например, санации пациента или кашля и не требуют какой-либо коррекции. Когда мониторируемые параметры поступают на сервер и утрачена связь с реальной клинической ситуацией, чрезвычайно сложной технической задачей является отделение истинных значений от артефактных. Третьей серьезной проблемой является так называемая проблема «норм». Известно, что для пациентов с сахарным диабетом нормальный уровень гликемии будет выше, чем у пациентов, не имеющих преморбидного сахарного диабета. Достижение «нормального» уровня глюкозы у нейрореанимационного пациента, страдавшего сахарным диабетом

pressure reactivity index (PRx). This parameter includes a correlation coefficient between fluctuations of slow waves of the intracranial and blood pressure [17, 18]. The pressure reactivity index calculation is based on monitoring of the intracranial and blood pressure and a further special mathematical analysis. Based on the obtained results, it is possible to conclude about the preservation or loss of autoregulation. As a result, not only the correction of intensive care occurs, but also making tactical decisions, such as the need to perform external decompressive craniotomy, are becoming possible.

There are several problems that interfere with rapid implementation of the philosophy of a combination of multimodal monitoring and information technologies [16]. First, different monitoring systems possess specific signals that are difficult to be brought to a common standard, when they are stored on a single server. Second, a serious problem is the «noisiness» of primary information. When analyzing monitored parameters at the bedside, the physician is capable of easy understanding which values are true and which ones are an artifact or result from, for example, patient sanitation or cough and do not require any correction. When monitored parameters arrive at the server and the connection with the real clinical situation is lost, separation of the true values from artifacts is an extremely difficult technical problem. The third serious problem is the so-called problem of «norms». It is known that the normal glycemia level in patients with diabetes will be higher than that in patients without premorbid diabetes. Achieving the «normal» glucose level in a neurocritical care patient who had suffered diabetes for many years before the critical condition developed will lead to a decrease in the glucose level in brain cells and will be a factor of secondary brain injury. This is also true for the blood pressure in patients with hypertension, the carbon dioxide level in patients with bronchial asthma, the sodium level in patients with diabetes insipidus, and so on. Therefore, despite the bright prospects for developing the philosophy to use a combination of multimodal monitoring and information technologies in neurocritical care, this approach requires serious efforts and further development.

Specific neurocritical care. In neurocritical care, as in other branches of critical care, new drugs are introduced. For example, an antiepileptic drug Lacosamide (Vimpat). Highly effective drugs present in the market of Western countries for a long time come to the Russian pharmaceutical market. These are Dexmedetomidine (Dexdor) and Acupan (Nefopam). However, a discussion of new drugs is beyond the scope of this review. This section will focus on new trends in neuroprotection.

Neuroprotection is the process of impact on the ischemic penumbra resulting in its cell survival or delayed death [19]. The penumbra, separating the ischemic necrosis area and the intact brain tissue, is comprised of living cells not affected by the powerful pathological event. Death of these cells may result from pathological event or insult. In fact, all neurocritical care procedures are somehow aimed at penumbra cells survival.

много лет до развития у него критического состояния, приведет к снижению уровня глюкозы в клетках мозга и будет являться фактором его вторичного повреждения. Это также справедливо для артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, уровня углекислоты у пациентов с бронхиальной астмой, уровня натрия у пациентов с сахарным диабетом и так далее. Таким образом, несмотря на радужные перспективы развития философии использования комбинации мультимодального мониторинга и информационных технологий в нейрореаниматологии, этот подход требует серьезной работы и дальнейшего развития.

Специфическая нейрореанимационная интенсивная терапия. В нейрореаниматологии, как и в других направлениях интенсивной терапии, появляются новые препараты. Например, антиэпилептический препарат Лакосамид (Вимпат). На Российский фармацевтический рынок приходят высокоэффективные препараты, существующие на рынке Западных стран уже в течение длительного времени. Это Дексметомедин (Дексдор) и Акупан (Нефопам). Однако обсуждение новых препаратов не входит в задачи настоящего обзора. Этот раздел будет посвящен новым тенденциям в нейропротекции.

Нейропротекция — это процесс воздействия на ишемическую пенумбру, в результате которого ее клетки или выживают, или их гибель происходит отсроченно [19]. Пенумбра, разделяя зоны ишемического некроза и интактной мозговой ткани, представляет собою живые, но испытывающие на себе мощное патологическое воздействие клетки. В результате патологического воздействия может произойти гибель этих клеток. По сути, все нейрореанимационные мероприятия так или иначе направлены на выживание клеток пенумбры.

Гипотермия обладает доказанным и очевидным нейропротекторным потенциалом. Это абсолютно справедливо для пациентов с остановкой сердечной деятельности и новорожденных с ишемически-гипоксическим перинатальным повреждением мозга. Этим пациентам гипотермию необходимо начать, как можно раньше. Для остальных групп нейрореанимационных пациентов нейропротективный потенциал гипотермии на данный момент не доказан, однако, ведутся активные исследования, направленные на поиск оптимальных режимов гипотермии. Причина нейропротекторного эффекта гипотермии заключается, по всей вероятности, в том, что она блокирует большинство из известных патогенетических каскадов, запускаемых церебральной ишемией и гипоксией [20].

На протяжении последних нескольких десятилетий было проведено большое количество клинических исследований, изучавших нейропротекторный потенциал различных методик и фармакологических препаратов: применение индуцированной артериальной гипертензии; умеренной гемодилюции; инфра-красного излучения; блокады свободных радикалов при реперфузии; блокады нейронального апоптоза; использование ингибиторов тромбосана, дантролена; циклоспорина; анти-

Hypothermia has a proven and obvious neuroprotective potential. This is absolutely true for patients with cardiac arrest and neonatal hypoxic-ischemic perinatal brain injury. Hypothermia in these patients should start as early as possible. For other groups of neurocritical care patients, the neuroprotective potential of hypothermia is currently not proved, however, active studies are conducted, which are aimed at searching for the optimal hypothermia regimens. The neuroprotective effect of hypothermia is likely caused by blockade of most of the known pathogenic cascades triggered by cerebral ischemia and hypoxia [20].

Over the past few decades, a large number of clinical trials have been conducted that have investigated the neuroprotective potential of different techniques and pharmaceutical drugs: application of induced hypertension, moderate hemodilution, infra-red radiation, blockade of free radicals during reperfusion, blockade of neuronal apoptosis; the use of thromboxane and dantrolene inhibitors, cyclosporine, anticoagulants, the granulocyte stimulating factor, ketamine, barbiturates, and beta-blockers. Virtually, none of the drugs and none of the techniques were able to demonstrate the neuroprotective effects in clinical trials, even though they had been demonstrated in laboratory preclinical studies [21, 22]. The only exception that rather proves the rule is nimodipine. It was demonstrated that nimodipine given orally starting the first day of the disease at a dose of 60 mg every 4 hours for 14 days resulted in neuroprotective effect in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage of brain aneurysm [23].

The most likely reason for the lack of the proven neuroprotective potential in a variety of pharmaceutical drugs and therapeutic techniques is the consideration that one drug or technique affects one certain cascade of pathogenetic events triggered by cerebral ischemia and hypoxia. Blockade of one cascade is probably not able to significantly affect outcomes of ischemic and hypoxic damage to brain cells, because there are a large number of these cascades and pathways that cause cell death. Based on this prerequisite, a new hypothesis was put forward that the creation of specific «cocktails» consisting of a certain set of pharmaceutical drugs may have the neuroprotective potential [24]. Since different pathogenetic cascades are realized in the genesis of various cerebral accidents, a set of pharmaceutical drugs should be different. Therefore, a «TBI cocktail», «vasospasm cocktail», «ischemic stroke cocktail», and so on, should appear. This philosophy is at the very beginning of its development, a large number of studies on this topic should be conducted. However, this philosophy gives a second wind to such an important branch of neurocritical care as neuroprotection.

Infection control in neurocritical care. The significance of infectious complications for neurocritical care patients can not be overemphasized. The discussed patient population has not only all risk factors typical of critical care patients but also specific ones typical of brain injury patients only. The critical care risk factors include the use of a number of drugs, such as sympathomimetics, and the presence of a large number of catheters, drains, tubes, and

коагулянтов; гранулоцит-стимулирующего фактора; кетамина; барбитуратов; бета-блокаторов. Практически ни одному из препаратов и ни одной из методик не удалось продемонстрировать нейропротекторных свойств в клинических исследованиях, даже если таковые были показаны в лабораторных доклинических работах [21, 22]. Единственным исключением, которое, скорее, подтверждает правило, является нимодипин. Было показано, что энтерально используемый с первых суток заболевания нимодипин в дозе 60 мг каждые 4 часа на протяжении 14 суток обладает нейропротективным эффектом у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием из аневризмы сосудов головного мозга [23].

Наиболее вероятной причиной отсутствия доказанного нейропротективного потенциала у различных фармакологических препаратов и терапевтических методик является тот факт, что один препарат или методика воздействует на какой-либо один патогенетический каскад, запущенный церебральной ишемией и гипоксией. Блокада одного каскада, вероятно, не способна существенно повлиять на исходы ишемического и гипоксического повреждения клеток мозга, поскольку существует большое количество таких каскадов и путей, вызывающих клеточную гибель. Исходя из этой предпосылки, появилась новая гипотеза о том, что создание своеобразных «коктейлей», состоящих из определенного набора фармакологических препаратов, может иметь нейропротекторный потенциал [24]. Поскольку в генезе различных церебральных катастроф реализуются различные патогенетические каскады, набор фармакологических препаратов должен отличаться. Таким образом, должны появиться «коктейль ЧМТ», «коктейль вазоспазм», «коктейль ишемический инсульт» и так далее. Эта философия находится в самом начале своего развития, и должно быть проведено огромное количество исследований, посвященных этой тематике. Однако эта философия придает второе дыхание такому важному направлению нейрореаниматологии, как нейропротекция.

Инфекционный контроль в нейрореаниматологии. Значимость инфекционных осложнений для нейрореанимационных пациентов невозможно переоценить. Обсуждаемая популяция пациентов обладает не только всеми факторами риска, типичными для общереанимационных больных, но также специфическими, характерными исключительно для пациентов с повреждением головного мозга. К общереанимационным факторам риска относятся использование ряда препаратов, например, симпатомиметиков, и наличие большого количества катетеров, дренажей, трубок и других инвазивных устройств, создающих сообщение окружающей среды с внутренними органами, полостями, просветом кровеносных сосудов [25]. Следует уделить особое внимание характеристикам среды, окружающей нейрореанимационных пациентов. Во-первых, высокая концентрация тяжелых пациентов в условиях ограниченного ресурса среднего медицинского персонала, а

other invasive devices creating a contact between the environment and the internal organs, cavities, and the lumen of blood vessels [25]. Special attention should be paid to characteristics of the environment surrounding neurocritical care patients. First, a high concentration of serious patients under conditions of a limited resource of the nursing staff as well as insufficient compliance with the hand hygiene and infection control at the time of patient care leads to transmission of bacteria from patient to patient by the staff and to the infection with hospital-acquired strains of microorganisms. Second, the nosocomial flora has an increased virulence and pan-resistance to antibacterial drugs. These factors make the environment of the neurocritical care patient extremely aggressive.

The risk factor of infectious complications, which is specific to neurocritical care patients, is the immune system suppression due to alteration of neutrophils, decrease in the production of immunoglobulins, and inhibition of T lymphocyte functions. In addition, glucocorticosteroid hormones often used in neurocritical care also possess the immunosuppressive effects [26–31]. There is a direct relationship between the degree of a brain injury and the incidence rate and severity of nosocomial infections. However, infectious complications alone occupy leading positions in the structure of all somatic complications in neurocritical care patients. One of the recent studies conducted in patients with traumatic brain injury demonstrated that the systemic inflammation response syndrome was developed in 60% of the patients, pneumonia in 41%, sepsis and septic shock in 36%, ventilator-associated pneumonia in 18%, and the infection of the urinary system in 13%. For comparison, the lowest frequency of somatic complications was accounted for acute myocardial infarction (2%), and the highest one was accounted for hyperglycemia (79%) [32]. According to other authors, the incidence rate of infectious complications may be much higher. For example, according to one study, pneumonia was developed in 72% of neurocritical care patients [33].

Another relevant and specific problem of neurocritical care is intracranial nosocomial infectious complications. 6% of patients who underwent craniotomy developed meningitis [34]. The risk factors include the duration of surgery longer than 6 hours, repeated operations, inflammation at the site of a surgical approach as well as approach features associated with exposing the paranasal sinuses.

The incidence rate of ventriculitis and meningitis in patients with an external ventricular drainage is even higher (up to 22%) [35]. It is not known, how the duration of an external ventricular drainage affects the incidence rate of intracranial infectious complications, despite certain evidence that elongating the external drainage time should result in an increased incidence of meningitis [36]. The significant risk factors for the development of intracranial infectious complications upon an external ventricular drainage include liquorrhea from the drainage point, administration of drugs into the drainage or its simple flushing, often cerebrospinal fluid sampling and drainage displacement [37–40].

также недостаточного соблюдения правил гигиены рук и инфекционного контроля во время ухода за больными, приводит к переносу персоналом бактерий от пациента к пациенту и заражению внутрибольничными штаммами микроорганизмов. Во-вторых, нозокомиальная флора обладает повышенной вирулентностью и панрезистентностью к антибактериальным препаратам. Эти факторы делают среду пребывания нейрореанимационного пациента крайне агрессивной.

Специфическими для нейрореанимационных пациентов факторами риска развития инфекционных осложнений является угнетение иммунной системы за счет снижения секреции нейтрофилами супероксидазы, уменьшения продукции иммуноглобулинов и угнетения функций Т-лимфоцитов. Кроме этого, часто используемые в нейрореаниматологии глюкокортикоидные гормоны также обладают иммуносупрессивными эффектами [26–31]. Существует прямая зависимость между степенью повреждения головного мозга и частотой, а также тяжестью нозокомиальных инфекций. При этом сами по себе инфекционные осложнения занимают лидирующие позиции в структуре всех соматических осложнений у нейрореанимационных пациентов. В одном из последних исследований, проведенном у пострадавших с черепно-мозговой травмой, было показано, что синдром системной воспалительной реакции развивался у 60% пациентов, пневмония — у 41%, сепсис и септический шок — у 36%, вентилятор-ассоциированная пневмония — у 18%, а инфекция мочевыделительной системы — у 13%. Для сравнения, наименьшая частота соматических осложнений приходилась на острый инфаркт миокарда (2%), а наибольшая — на гипергликемию (79%) [32]. По данным других авторов, частота инфекционных осложнений может быть гораздо выше. Так, например, в одном из исследований пневмония развивалась у 72% нейрореанимационных пациентов [33].

Еще одной актуальной и специфической для нейрореаниматологии проблемой являются интракраниальные нозокомиальные инфекционные осложнения. У 6% пациентов, перенесших краниотомию, развивается менингит [34]. Факторами риска являются длительность операции более 6 часов, повторные операции, наличие воспаления в месте хирургического доступа, а также особенности доступа, связанные с обнажением придаточных пазух носа.

Частота вентикулита и менингита у пациентов с наружным вентрикулярным дренажем еще выше и достигает 22% [35]. Не известно, как длительность наружного вентрикулярного дренирования влияет на частоту развития интракраниальных инфекционных осложнений, несмотря на определенную очевидность того, что с удлинением времени наружного дренирования должна увеличиваться заболеваемость менингитом [36]. Достоверными факторами риска развития интракраниальных инфекционных осложнений при наружном вентрикулярном дренировании являются ликворея из места стояния дренажа, введение в дренаж каких-либо препара-

The significance of the nosocomial infection problem is determined by the effect of nosocomial infections on the course and outcome of disease. The duration of critical care unit stay for patients with nosocomial infectious complications is significantly longer than that for patients without these complications. The development of severe infectious somatic complications or sepsis is an independent predictor of chronic organ dysfunctions, persistent cognitive impairments, gross disability, and even death [41–44]. Intracranial nosocomial infections also significantly lengthen the time of patient's stay at the neurocritical care unit, significantly aggravate the condition of patients, and may be the direct cause of death.

The infection control includes a number of important procedures such as the hand hygiene, preventing staff mediated transmission of the microflora from patient to patient, logistics of intraunit rotation of patients, daily monitoring of infectious complications and the spectrum of pathogens at the unit, timely detection of infection episodes, and antibacterial policy (containment, rotation, timely escalation, de-escalation) [45]. To prevent the development of nosocomial infectious complications, in parallel with the infection control, a special emphasis should be laid on the ratio of the number of patients to the number of nurses. The 1 : 1 ratio is optimal for the prevention of infectious complications.

Firm commitment to the principles of the infection control, daily and thorough compliance with all its aspects enables not only to reduce the incidence rate of both intra- and extracranial nosocomial infectious complications but also to change in principle the microflora spectrum in the neurocritical care unit with a predominance of the Gram-positive flora over the Gram-negative one [46]. Unfortunately, the infection control has not become routine for domestic neurocritical care yet, and the ratio of the number of patients to the number of critical care nurses is far from ideal. However, it should be emphasized that the lack of the infection control in the critical care unit not only leads to increasing the time of a patient's stay and to worsening outcomes of disease but also makes the employment of new methods of multimodal monitoring and intensive care useless.

Conclusion

Critical care in neurology and neurosurgery, being part of a general critical care, has its own features. Sophisticated organization of the critical care unit for neurological and neurosurgical patients as well as training the intensivists capable to professional managing these patients might significantly improve outcomes. Multimodal monitoring, new information technologies, the use of pharmaceutical drugs and therapeutic techniques with allowance for the pathogenetic cascades triggered by cerebral ischemia and hypoxia can significantly improve the results of treatment and disease outcomes. However, without the rigorous infection control, outcomes of neurocritical care patients worsen significantly due to severe nosocomial infectious complications.

Reviews

тов или простое его промывание, частый забор ликвора и переустановка дренажа [37–40].

Значимость проблемы нозокомиальных инфекционных заболеваний определяется влиянием последних на течение заболевания и на его исходы. Длительность пребывания в отделении реанимации пациентов с нозокомиальными инфекционными осложнениями достоверно дольше, чем у больных, не имеющих этих осложнений. Развитие тяжелых инфекционных соматических осложнений или сепсиса является независимым предиктором развития хронических органических дисфункций, устойчивых когнитивных нарушений, грубой инвалидизации и даже смерти [41–44]. Интракраниальные нозокомиальные инфекционные заболевания также существенно удлиняют время пребывания пациента в отделении нейрореанимации, достоверно утяжеляют состояние больных, и могут явиться непосредственной причиной летального исхода.

Инфекционный контроль включает в себя ряд таких важных мероприятий, как гигиена рук, недопущение переноса персоналом микрофлоры от пациента к пациенту, логистика внутриотделенческой ротации пациентов, ежедневный мониторинг инфекционных осложнений и спектра возбудителей в отделении, своевременное выявление вспышек инфекции и антибактериальная политика (сдерживание, ротация, своевременная эскалация, де-эскалация) [45]. Для профилактики развития нозокомиальных инфекционных осложнений параллельно с инфекционным контролем следует особое значение уделять соотношению числа пациентов к числу медицинских сестер. Оптимальным для профилактики инфекционных осложнений является соотношение 1 : 1.

Строгая приверженность принципам инфекционного контроля, ежедневное и тщательное следование

всем его аспектам позволяет не только снизить частоту как интра-, так и экстракраниальных нозокомиальных инфекционных осложнений, но и принципиально изменить спектр микрофлоры отделения нейрореанимации с преобладанием грамположительной флоры над грамотрицательной [46]. К сожалению, для отечественной нейрореаниматологии до сих пор инфекционный контроль не стал рутинным, а соотношение числа пациентов к числу реанимационных сестер далеко от идеального. Вместе с этим следует подчеркнуть, что отсутствие инфекционного контроля в отделении не только приводит к увеличению времени пребывания пациента в реанимации и ухудшению исходов заболевания, но и делает использование новых методик мультимодального мониторинга и интенсивной терапии бессмысленным.

Заклучение

Реаниматология в неврологии и нейрохирургии, являясь частью общей реаниматологии, имеет свои особенности. Продуманная организация отделения реанимации для неврологических и нейрохирургических пациентов, а также обучение анестезиолога-реаниматолога специфике ведения этих пациентов позволяет улучшить исходы. Мультимодальный мониторинг, новые информационные технологии, использование фармакологических препаратов и терапевтических методик с учетом патогенетических каскадов, запускаемых церебральной ишемией и гипоксией, способны существенно улучшить результаты лечения и исходы заболевания. Однако без скрупулезного инфекционного контроля исходы заболеваний нейрореанимационных пациентов существенно ухудшаются в связи с тяжелыми нозокомиальными инфекционными осложнениями.

Литература

1. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>
2. Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Острова И.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметики фактора роста нервов ГК-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 19–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-19>
3. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Борисов К.Ю., Черпаков Р.А., Шульгина Н.М. Фармакологическое прекоondиционирование: роль опиоидных пептидов. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 51–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-51>
4. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического прекоondиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>
5. Kramer A.H., Zygun D.A. Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit. Care*. 2011; 14 (3): 329–333. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9530-y>. PMID: 21424177
6. Knopf L., Staff I., Gomes J., McCullough L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 63–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9620-x>. PMID: 21847702
7. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. PMID: 4136544

References

1. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neironalnykh populyatsii: zakonomernosti i mekhanizmy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>. [In Russ.]
2. Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Moroz V.V., Ostrova I.V., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Vliyanie mimetika faktora rosta nervov GK-2 na strukturno-funktsionalnoe sostoyanie mozga v ranнем postreanimatsionnom periode (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on brain structural and functional state in the early postresuscitation period. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 19–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-19>. [In Russ.]
3. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Borisov K.Yu., Cherpakov R.A., Shulgina N.M. Farmakologicheskoe prekontitsionirovanie: rol opioidnykh peptidov. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pharmacological preconditioning: role of opioid peptides. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 51–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-51>. [In Russ.]
4. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. Mekhanizmy farmakologicheskogo prekontitsionirovaniya mozga i sravnitel'naya effektivnost preparatov – ingibitorov glikogen-sintetazy-3 beta pryamogo i nepryamogo deistviya (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3β inhibitors: experimental study. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (6): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>. [In Russ.]

8. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1976; 34 (1–4): 45–55. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01405862>. PMID: 961490
9. Benzer A., Mitterschiffthaler G., Marosi M., Luef G., Pühringer F., De La Renotiere K., Lehner H., Schmutzhard E. Prediction of nonsurvival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *Lancet*. 1991; 338 (8773): 977–978. PMID: 1681344
10. Starmark J.E., Stalhammar D., Holmgren E. The Reaction Level Scale (RLS85). Manual and guidelines. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1988; 91 (1–2): 12–20. PMID: 3394542
11. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann. Neurol*. 2005; 58 (4): 585–593. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20611>. PMID: 16178024
12. Fugate J.E., Rabinstein A.A., Claassen D.O., White R.D., Wijdicks E.F. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocrit. Care*. 2010; 13 (2): 205–210. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9407-5>. PMID: 20645026
13. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 95–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>. PMID: 21845490
14. Stead L.G., Wijdicks E.F., Bhagra A., Kashyap R., Bellolio M.F., Nash D.L., Enduri S., Scheers R., William B. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit. Care*. 2009; 10 (1): 50–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9145-0>. PMID: 18807215
15. Stocchetti N., Roux P.L., Vespa P., Oddo M., Citerio G., Andrews P.J., Stevens R.D., Sharshar T., Taccone F.S., Vincent J.L. Clinical review: Neuromonitoring — an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (1): 201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11513>. PMID: 23320763
16. Sivaganesan A., Manley G.T., Huang M.C. Informatics for neurocritical care: challenges and opportunities. *Neurocrit. Care*. 2014; 20 (1): 132–141. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9872-8>. PMID: 23884510
17. Jaeger M., Dengl M., Meixensberger J., Schuhmann M.U. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (5): 1343–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d45530>. PMID: 20154598
18. Zveifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I., Hiler M., Balestrieri M., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Hutchinson P., Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus*. 2008; 25 (4): E2. <http://dx.doi.org/10.3171/FOC.2008.25.10.E2>. PMID: 18828700
19. Vajda F.J. Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J. Clin. Neurosci*. 2002; 9 (1): 4–8. PMID: 11749009
20. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014; 4 (3): 153. <http://dx.doi.org/10.1177/1941874413519802>
21. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*. 2006; 59 (3): 467–477. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20741>. PMID: 16453316
22. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1349–1359. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.6.1349>. PMID: 11387498
23. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989; 298 (6674): 636–642. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>. PMID: 2496789
24. Kofke W.A. Incrementally applied multifaceted therapeutic bundles in neuroprotection clinical trials...time for change. *Neurocrit. Care*. 2010; 12 (3): 438–444. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9332-7>. PMID: 20146027
25. Ortiz R., Lee K. Nosocomial infections in neurocritical care. *Cur. Neurol. Neurosci. Rep*. 2006; 6 (6): 525–530. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-006-0056-1>. PMID: 17074289
26. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38 (3): 1097–1103. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258346.68966.9d>. PMID: 17255542
27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care*. 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced
5. Kramer A.H., Zygun D.A. Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit. Care*. 2011; 14 (3): 329–333. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9530-y>. PMID: 21424177
6. Knopf L., Staff I., Gomes J., McCullough L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 63–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9620-x>. PMID: 21847702
7. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. PMID: 4136544
8. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1976; 34 (1–4): 45–55. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01405862>. PMID: 961490
9. Benzer A., Mitterschiffthaler G., Marosi M., Luef G., Pühringer F., De La Renotiere K., Lehner H., Schmutzhard E. Prediction of nonsurvival after trauma: Innsbruck Coma Scale. *Lancet*. 1991; 338 (8773): 977–978. PMID: 1681344
10. Starmark J.E., Stalhammar D., Holmgren E. The Reaction Level Scale (RLS85). Manual and guidelines. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1988; 91 (1–2): 12–20. PMID: 3394542
11. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: The FOUR Score. *Ann. Neurol*. 2005; 58 (4): 585–593. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20611>. PMID: 16178024
12. Fugate J.E., Rabinstein A.A., Claassen D.O., White R.D., Wijdicks E.F. The FOUR score predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Neurocrit. Care*. 2010; 13 (2): 205–210. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9407-5>. PMID: 20645026
13. Sadaka F., Patel D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2012; 16 (1): 95–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-011-9617-5>. PMID: 21845490
14. Stead L.G., Wijdicks E.F., Bhagra A., Kashyap R., Bellolio M.F., Nash D.L., Enduri S., Scheers R., William B. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit. Care*. 2009; 10 (1): 50–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9145-0>. PMID: 18807215
15. Stocchetti N., Roux P.L., Vespa P., Oddo M., Citerio G., Andrews P.J., Stevens R.D., Sharshar T., Taccone F.S., Vincent J.L. Clinical review: Neuromonitoring — an update. *Crit. Care*. 2013; 17 (1): 201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11513>. PMID: 23320763
16. Sivaganesan A., Manley G.T., Huang M.C. Informatics for neurocritical care: challenges and opportunities. *Neurocrit. Care*. 2014; 20 (1): 132–141. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9872-8>. PMID: 23884510
17. Jaeger M., Dengl M., Meixensberger J., Schuhmann M.U. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (5): 1343–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d45530>. PMID: 20154598
18. Zveifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I., Hiler M., Balestrieri M., Kirkpatrick P.J., Pickard J.D., Hutchinson P., Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus*. 2008; 25 (4): E2. <http://dx.doi.org/10.3171/FOC.2008.25.10.E2>. PMID: 18828700
19. Vajda F.J. Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J. Clin. Neurosci*. 2002; 9 (1): 4–8. PMID: 11749009
20. Karnatovskaia L.V., Wartenberg K.E., Freeman W.D. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist*. 2014; 4 (3): 153. <http://dx.doi.org/10.1177/1941874413519802>
21. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*. 2006; 59 (3): 467–477. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20741>. PMID: 16453316
22. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1349–1359. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.6.1349>. PMID: 11387498
23. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., Shaw M.D., Teasdale G.M., Foy P.M., Humphrey P.R., Lang D.A., Nelson R., Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989; 298 (6674): 636–642. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6674.636>. PMID: 2496789
24. Kofke W.A. Incrementally applied multifaceted therapeutic bundles in neuroprotection clinical trials...time for change. *Neurocrit. Care*. 2010; 12 (3): 438–444. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9332-7>. PMID: 20146027
25. Ortiz R., Lee K. Nosocomial infections in neurocritical care. *Cur. Neurol. Neurosci. Rep*. 2006; 6 (6): 525–530. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-006-0056-1>. PMID: 17074289
26. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38 (3): 1097–1103. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258346.68966.9d>. PMID: 17255542
27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care*. 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced

Reviews

- immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 2003; 198 (5): 725–736. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021098>. PMID: 12939340
30. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D., Eberhardt B., Platzer C., Schöning B., Glöckner F., Lanksch W.R., Volk H.D., Döcke W.D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat. Med.* 1998; 4 (7): 808–813. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0798-808>. PMID: 9662372
 31. Wong C.H., Jenne C.N., Lee W.Y., Leger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science.* 2011; 334 (6052): 101–105. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1210301>. PMID: 21921158
 32. Muehlschlegel S., Carandang R., Ouilette C., Hall W., Anderson F., Goldberg R. Frequency and impact of intensive care unit complications on moderate-severe traumatic brain injury: early results of the Outcome Prognostication in Traumatic Brain Injury (OPTIMISM) Study. *Neurocrit. Care.* 2013; 18 (3): 318–331. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9817-2>. PMID: 23377884
 33. Schirmer-Mikalsen K., Moen K.G., Skandsen T., Vik A., Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (1): 46–55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02785.x>. PMID: 23095138
 34. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., Karabetsos D., Holzman R.S. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007; 60 (2): 317–325. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25>. PMID: 17290182
 35. Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S.Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008; 62 (Suppl 2): 688–700. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000316273.35833.7c>. PMID: 18596436
 36. Stenhejm E., Armstrong W.S. Central nervous system device infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2012; 26 (1): 89–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.006>. PMID: 22284378
 37. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A., O'Brien M., Chotani R., Perl T.M. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (12): 2028–2033. <http://dx.doi.org/10.1086/324492>. PMID: 11712094
 38. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., Spadora A.C., Baggett J.W., Ward J.D., Narayan R.K. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (9): 553–559. PMID: 6694707
 39. Hoefnagel D., Dammers R., Ter Laak-Poort M.P., Avezaat C.J. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008; 150 (3): 209–214. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>. PMID: 18278575
 40. Chi H., Chang K.Y., Chang H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (3): e216–e219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.006>. PMID: 19647466
 41. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Papadakis J.A., Karabetsos D.A., Bertsias G., Filippou M., Ioannou A., Neophytou C., Anastasaki M., Samonis G. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (4): 359–364. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03625.x>. PMID: 21851488
 42. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 110. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-110>. PMID: 21933425
 43. Hall M.J., Williams S.N., DeFrances C.J., Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011; 62: 1–8. PMID: 22142805
 44. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304 (16): 1787–1794. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1553>. PMID: 20978258
 45. Gastmeier P. Evidence-based infection control in the ICU (except catheters). *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007; 13 (5): 557–562. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328288811a>. PMID: 17762236
 46. Inovegibu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2005; 5 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki006>.
 27. Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit. Care.* 2004; 8 (4): 266–270. PMID: 15312209
 28. Meisel C., Schwab J.M., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6 (10): 775–786. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1765>. PMID: 16163382
 29. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 2003; 198 (5): 725–736. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021098>. PMID: 12939340
 30. Woiciechowsky C., Asadullah K., Nestler D., Eberhardt B., Platzer C., Schöning B., Glöckner F., Lanksch W.R., Volk H.D., Döcke W.D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat. Med.* 1998; 4 (7): 808–813. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0798-808>. PMID: 9662372
 31. Wong C.H., Jenne C.N., Lee W.Y., Leger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science.* 2011; 334 (6052): 101–105. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1210301>. PMID: 21921158
 32. Muehlschlegel S., Carandang R., Ouilette C., Hall W., Anderson F., Goldberg R. Frequency and impact of intensive care unit complications on moderate-severe traumatic brain injury: early results of the Outcome Prognostication in Traumatic Brain Injury (OPTIMISM) Study. *Neurocrit. Care.* 2013; 18 (3): 318–331. <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9817-2>. PMID: 23377884
 33. Schirmer-Mikalsen K., Moen K.G., Skandsen T., Vik A., Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (1): 46–55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02785.x>. PMID: 23095138
 34. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., Karabetsos D., Holzman R.S. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007; 60 (2): 317–325. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25>. PMID: 17290182
 35. Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S.Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008; 62 (Suppl 2): 688–700. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000316273.35833.7c>. PMID: 18596436
 36. Stenhejm E., Armstrong W.S. Central nervous system device infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2012; 26 (1): 89–110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.006>. PMID: 22284378
 37. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A., O'Brien M., Chotani R., Perl T.M. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (12): 2028–2033. <http://dx.doi.org/10.1086/324492>. PMID: 11712094
 38. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., Spadora A.C., Baggett J.W., Ward J.D., Narayan R.K. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (9): 553–559. PMID: 6694707
 39. Hoefnagel D., Dammers R., Ter Laak-Poort M.P., Avezaat C.J. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir. (Wien).* 2008; 150 (3): 209–214. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>. PMID: 18278575
 40. Chi H., Chang K.Y., Chang H.C., Chiu N.C., Huang F.Y. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (3): e216–e219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.006>. PMID: 19647466
 41. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Papadakis J.A., Karabetsos D.A., Bertsias G., Filippou M., Ioannou A., Neophytou C., Anastasaki M., Samonis G. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (4): 359–364. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03625.x>. PMID: 21851488
 42. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 110. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-110>. PMID: 21933425
 43. Hall M.J., Williams S.N., DeFrances C.J., Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* 2011; 62: 1–8. PMID: 22142805
 44. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304 (16): 1787–1794. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1553>. PMID: 20978258
 45. Gastmeier P. Evidence-based infection control in the ICU (except catheters). *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007; 13 (5): 557–562. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328288811a>. PMID: 17762236
 46. Inovegibu K., Dave J., Pittard A. Nosocomial infections. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2005; 5 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki006>.

Поступила 16.05.14

Submitted 16.05.14

РОЛЬ СУКЦИНАТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова

Омская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения России, Омск, Россия
644043, Омск, ул. Ленина, д. 12

Role of Succinates in Critical Conditions

Yu. P. Orlov, N. V. Govorova

Omsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia
12, Lenin St., Omsk 644043, Russia

В обзоре литературы отражен современный взгляд на патофизиологические механизмы развития митохондриальной дисфункции при гипоксии критических состояний. Отмечена роль сукцинатов в развитии митохондриальной дисфункции, последующих органных расстройств и полиорганной недостаточности при различной патологии в период срочной адаптации к гипоксии, которая осуществляется за счет мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях. Механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (субстрата для фермента), что позволяет проводить коррекцию его дефицита с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма. *Ключевые слова:* критические состояния, митохондриальная дисфункция, гипоксия, сукцинат.

The literature review reflects the present view of pathological mechanisms for mitochondrial dysfunction in hypoxia during critical conditions. It notes the role of succinates in the development of mitochondrial dysfunction, further organ disorders, and multiple organ dysfunctions in different diseases during emergency hypoxia adaptation only due to the mobilization of energy resources: their centralization, intensified carbohydrate, fat, and protein catabolism, as well as to suppressed anabolic processes in tissues. The mechanism of emergency adaptation to hypoxia during critical conditions develops with a characteristic decrease in the amount of succinate (as a substrate for the enzyme), which enables the correction of its deficiency with the promising increase of oxygen consumption, the activation of aerobic oxygenation processes, and the reduction of intracellular aerobic metabolic processes. *Key words:* critical conditions, mitochondrial dysfunction, hypoxia, succinate.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-65-78

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ роли обменных процессов в развитии многих критических состояний, возникающих на фоне гипоксии. Как известно, при нормальном обеспечении кислородом все питательные вещества подвергаются ряду метаболических превращений, в ходе которых образуется энергия, необходимая для работы всех функциональных систем организма. Из глюкозы образуется пировиноградная кислота, высвобождаются окислительные эквиваленты (НАДН), которые переносятся в матрикс митохондрий и далее включаются в цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса [1]. Митохондрии

During the last decades, the so-called «metabolic» field is intensively developing in medicine. Its objective is theoretical and practical analysis of the role of metabolic processes in the development and maintaining of numerous critical conditions associated with hypoxia. In case of normal oxygen supply, all nutrients are subjected to several metabolic transformations resulted in energy production (ATP) required for the functioning of body systems. Pyruvic acid is formed from glucose, the oxidative equivalents (NADH) are released, which are transferred to the mitochondrial matrix and included in the tricarboxylic acid (Krebs) cycle. Mitochondria represent the «power plants» of cells. Energy production depends on three inter-related pathways: glycolysis in the cytoplasm, the Krebs

Адрес для корреспонденции:

Орлов Юрий Петрович
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

Orlov Yuri Petrovich
E-mail: orlov-up@mail.ru

— «электростанции» клеток. Выработка энергии зависит от трех взаимосвязанных путей: гликолиза в цитоплазме, цикла Кребса и цепи транспорта электронов в митохондриях. Таким образом, основные реакции биотрансформации питательных веществ, при которых образуется энергия, замыкаются на цикле Кребса или аэробном гликолизе, который тесно связан с окислительным фосфорилированием — самым эффективным способом синтеза АТФ, в результате которого компоненты дыхательной цепи осуществляют перенос электронов. Это постоянно действующий и наиболее эффективный путь энергообразования в клетках всех типов.

Сукцинат натрия (янтарная кислота) в организме тесно связан с «производством» энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности, так как она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. В фундаментальной работе Н. А. Кребса «Обзор преобразования энергии в живой материи» отмечено, что окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот [1]. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма [1].

Работами Кребса в 50-е годы прошлого века было доказано, что конечной точкой приложения молекулы кислорода является митохондриальная цепь переноса электронов, где O_2 выступает в роли субстрата терминального фермента — цитохромоксидазы. Таким образом, митохондрии, как АТФ-продуцирующая клеточная органелла, являются основным местом развития гипоксического каскада биохимических процессов, приводящих к гибели клетки [2].

Однако, в 50-х годах было обнаружено явление, названное «гипоксическим парадоксом». Суть его заключается в том, что нарушения энергетического обмена начинаются гораздо раньше, чем на уровне тканей достигается критическая концентрация кислорода, приводящая к снижению его потребления, то есть задолго до уменьшения активности цитохромоксидазы [3, 4]. Этот факт дал основание предположить, что есть иные, нежели цитохромоксидаза, лимитирующие участки аэробного образования энергии при гипоксии. Но в силу традиционных представлений о ее ведущей роли в регуляции данного процесса, «гипоксический парадокс» не мог быть объяснен в то время.

В дальнейшем было выяснено, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них является следствием нарушения фосфорилирующих процессов и химического синтеза энергии [5]. Это ключевая биохимическая «поломка», которая приводит к замедлению не только митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всего обмена веществ в органелле в целом, что и включает в себя понятие «митохондриальная дисфункция». АТФ создается в митохондрии с помощью гликолиза в процессе

cycle, and mitochondrial electron transport chain. Thus, the basic nutrient biotransformation reactions, which result in energy production, converge in the Krebs cycle or aerobic glycolysis which is closely associated with oxidative phosphorylation, i.e. the most effective way for ATP synthesis, as a result of which the respiratory chain components catalyze the electron transfer. This is the permanently acting and the most effective pathway for energy production in the cells of all types.

In the body, sodium succinate (succinic acid) is closely associated with the «production» of energy required for the vital activity, since it is the product of the fifth reaction and the substrate of the sixth reaction in the Krebs cycle. In the fundamental work «Review of Energy Transformation in the Living Matter», it is noted that succinate oxidation is a necessary condition for the catalytic effect of any other carboxylic acid. The power of the succinic acid-based energy production system is hundreds of times higher than the power of all other energy production systems [1].

In the 50s of the last century, Krebs's works proved that the mitochondrial electron transfer chain was the final point for utilization of the oxygen molecule; in this chain, O_2 plays the role of the substrate for the terminal enzyme, cytochrome oxidase. Thus, the mitochondria, as the ATP-producing cellular organelle, are the basic area for the development of the hypoxic cascade of biochemical processes resulting in the cell death [2].

However, in the 1950s, a phenomenon called «hypoxic paradox» was discovered. Its essence consists in the fact that energy metabolism disturbances start much earlier than the critical oxygen concentration is reached at the tissue level, which results in lowered oxygen consumption prior to shock development and decreasing the cytochrome oxidase activity [3, 4]. This fact suggested that there were limiting elements in aerobic energy production in hypoxia, other than cytochrome oxidase. However, the «hypoxic paradox» could not be explained at that time because of traditional concepts of its leading role in the regulation of this process.

Later, it was found that the change in the substrate concentration in the basic cellular metabolic paths was the biochemical equivalent of hypoxia, and the lowered energy production in cells was associated with disturbed phosphorylation processes and chemical energy syntheses [5]. This is the key biochemical «breakage» which results in slowing down not only the mitochondrial ATP synthesis, but also in disturbance of the organelle metabolism that corresponds to the concept of «mitochondrial dysfunction». ATP is produced in the mitochondrion via glycolysis in the process of oxidative phosphorylation and due to electron transfer from the Krebs cycle along the electron transport chain through NADH and $FADH_2$. The chain (Fig. 1) consists of four enzyme complexes (complexes I–IV) and two transporters (ubiquinone and cytochrome C). While electrons move down along the chain, protons are pumped over on the internal mitochondrial membrane thereby generating the electric potential.

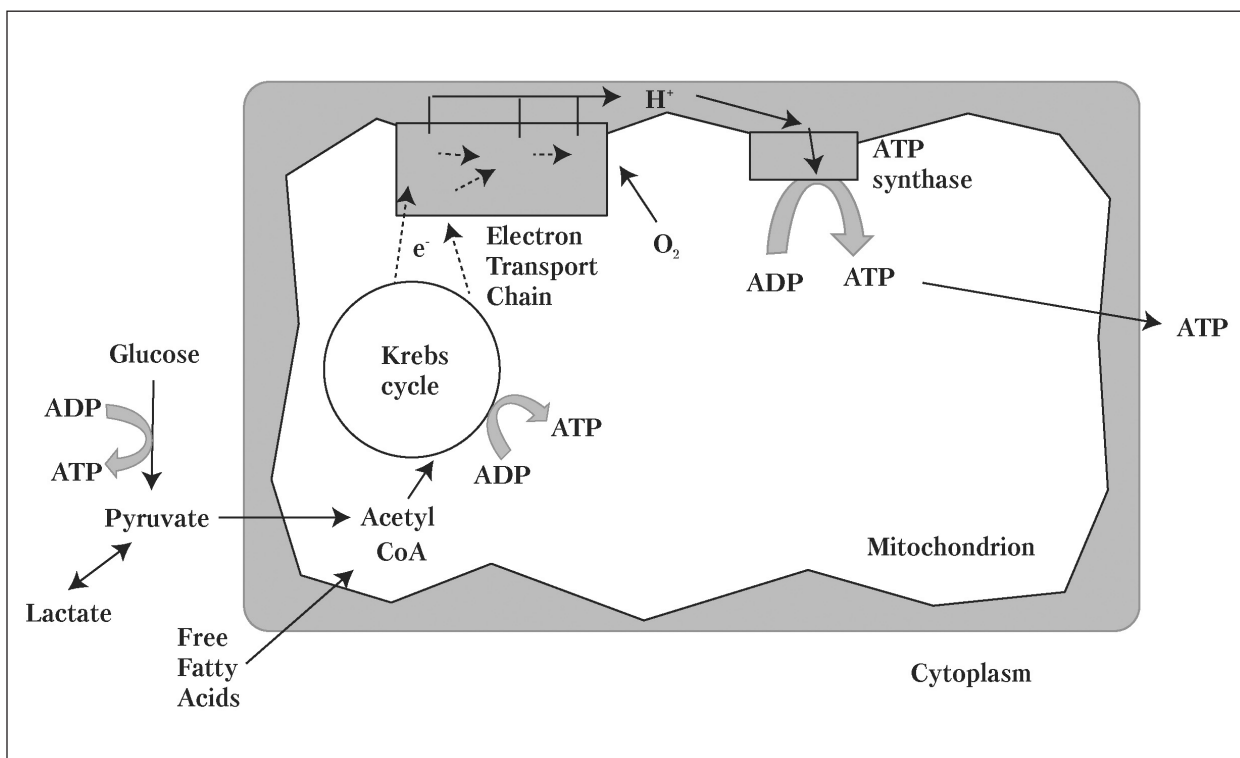


Рис. 1. Источники производства АТФ.

Fig. 1. Sources of ATP production.

Adapted from: Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. doi: 10.4161/viru.26907. Epub 2013 Nov 1.

Note (примечание): glucose — глюкоза; pyruvate — пируват; lactate — лактат; acetyl CoA — ацетил КОА; electron transport chain — электрон-транспортная цепь; mitochondrion — митохондрия; cytoplasm — цитоплазма; free fatty — свободные жирные кислоты; Krebs cycle — цикл Кребса; ATP synthase — АТФ-синтаза; ADP (adenosine diphosphate) — АДФ (аденозин дифосфат); ATP (adenosine trephosphate) — АТФ (аденозин трифосфат).

окислительного фосфорилирования и осуществляется за счет переноса электронов из цикла Кребса по цепи транспорта электронов через NADH и FADH₂. Цепь (рис. 1) состоит из четырех ферментных комплексов (комплексы I–IV) и двух транспортеров (убихинон и цитохром с). В то время как электроны перемещаются «вниз» по цепочке, протоны перекачиваются по внутренней митохондриальной мембране, создавая электрический потенциал. Этот «хемиосмотическая градиент» предоставляет энергию для АТФ-синтазы в комплекс V. АТФ не синтезируется вне цикла Кребса. АТФ не синтезируется без кислорода. Кислород не усваивается без энергетического эквивалента. Это единый жизненный цикл [1].

Таким образом, субстрат для передачи электронов и последующей выработки АТФ синтезируется в основном из глюкозы (через гликолиз) или β-окисления жиров через цикл Кребса и при участии сукцината натрия в электрон-транспортной цепи [1].

Однако неполное восстановление кислорода (митохондрии используют приблизительно 98% общего объема потребляемого кислорода) способствует увеличению производства супероксидного радикала (в основном комплексом III, но также комплексом I). И чем больше задолженность кислорода для клетки, тем боль-

This «chemiosmotic gradient» provides energy for ATP-synthase in complex V. ATP is not synthesized outside the Krebs cycle and is not synthesized without oxygen. Oxygen will not be consumed without the energy equivalent. This is a single life cycle [1].

Thus, the substrate for the electron transfer and subsequent ATP production is derived, mainly, from glucose (via glycolysis) or as a result of β-oxidation of fats via the Krebs cycle and with involvement of sodium succinate in the electron transport chain [1].

However, incomplete reduction of oxygen (mitochondria use approximately 98% of the total volume of consumed oxygen) favors increased superoxide radical production (mainly, by complex III, but also by complex I). Besides, the higher the need of the cell in oxygen, the higher the production of active oxygen by mitochondria and the higher the involvement of antioxidants (e.g., superoxide dismutase, glutathione) required to protect mitochondria from damages caused by reactive oxygen species [6]. This results in the development of antioxidant insufficiency of own mitochondrial enzymes.

As of today, it has been found that emergency adaptation (which lasts from several hours to several days) to hypoxia takes place only due to energy resource mobilization: their centralization, carbohydrate, fat and protein

ше активных форм кислорода продуцируют митохондрии, что требует участия антиоксидантов (например, супероксиддисмутазы, глутатиона) для защиты от повреждений, вызванных активными формами кислорода (АФК) [6]. Так формируется антиоксидантная недостаточность собственных митохондриальных ферментов.

На сегодняшний день установлено, что реализация срочной адаптации (которая длится от нескольких часов до нескольких суток) к гипоксии осуществляются только за счет мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях [7]. Однако, при тяжелом шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечет за собой развитие гипотермии как «последнего защитного механизма» [8]. Раньше считали, что аэробный синтез энергии является мишенью для гипоксии за счет кинетических особенностей цитохромоксидазы (ЦХО), т.е. причина энергодефицита кроется в терминальном звене дыхательной цепи [4]. Но сегодня уже доказано, что «...причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном (II) участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия — индуцированный фактор), синтез которого начинается по сигналу от сукцинат-зависимого рецептора GPR91» [8–10]. По мнению Л. Д. Лукьяновой «ключевым моментом в развитии гипоксии всегда является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината» [7].

В конце XX столетия работами F. N. Gellerich (1999) было подтверждено мнение о том, что в септических органах биоэнергетический провал вызван не из-за недостаточного снабжения кислородом, а нарушениями функций митохондрий, в которых кислород используется для синтеза энергии. Чтобы ответить на вопрос какие же ферменты энергетического обмена являются ключевыми и имеют преимущество в развитии митохондриальной дисфункции миокарда у экспериментальных животных в условиях сепсиса, авторы использовали модель сепсиса у бабуинов, которым под общим наркозом внутрибрюшинно вводили взвесь *Escherichia coli*. После развития септического шока исследовали нарушение глутамат- и сукцинат-зависимых митохондриальных дыхательных контрольных соотношений (RCR) в печени [11]. В более поздних работах отмечено, что выработка АТФ была нарушена только при сукцинат-зависимом дыхании, то есть на субстратном (II) участке дыхательной цепи [12]. Аналогичное мнение и перспективы использования сукцината отражены в работе J. L. Vincent et al. (2000) [13] в публикации Т. М. Zhang (1997), где отмечено, что применение раствора янтарной кислоты, возможно, представляет собой новый подход в лечении эндотоксемии и органной недостаточности [14].

В экспериментальных работах A. Rudiger, M. Singer, (2004, 2007, 2013) отмечено, что у животных с тяжелым

catabolism intensification, and anabolic process inhibition in tissues [7]. For example, in severe shock, these processes cannot compensate in full the decrease in the total energy production and thermogenesis that leads to the development of hypothermia as a last protective mechanism [8]. It was believed that aerobic energy synthesis was a target for hypoxia due to kinetic features of cytochrome oxidase (CChO), i.e. the cause for energy deficit lies in the terminal link of the respiratory chain [4]. However, as of today, it has been already proven that «...the cause for the lowered energy synthesis in hypoxia consists in the changed activity of mitochondrial enzymes in the substrate (II) segment of the respiratory chain where the leading role is played by HIF-1 (hypoxia-induced factor), the synthesis of which is induced by succinate-dependent receptor GPR91» [8–10]. According to L.D. Lukyanova, an authoritative researcher in the field of hypoxia, «the key point in the development of hypoxia always consists in disturbed substrate stage in the mitochondrial respiratory chain, namely in succinate deficit» [7] that supports the function of the respiratory chain II segment.

At the end of the XX century, the studies performed by F. N. Gellerich (1999) confirmed the opinion that bioenergy collapse in septic organs was caused not by insufficient oxygen supply, but by disturbed function of mitochondria where oxygen was consumed for energy synthesis. Therefore, the objective of the above study was to identify the key enzymes of the energy metabolism in the development of mitochondrial dysfunction in the myocardium of experimental animals with sepsis. To answer this question, the authors used a model of sepsis in baboons, which received an intraperitoneal injection of *Escherichia coli* suspension under general anesthesia. Disturbances in glutamate- and succinate-dependent mitochondrial respiratory control ratios (RCR) in the liver were studied after the development of septic shock [11]. In the later reports the authors also note that the maximum ATP production was disturbed only in the succinate-dependent respiration, i.e. in the substrate (II) respiratory chain segment [12]. Similar opinions and perspectives for use of succinate were presented in the report of J. L. Vincent et al. (2000) [13] and in the article by T. M. Zhang (1997) demonstrated that succinic acid solution could be a new therapeutic method for the treatment of endotoxemia and organ failure [14].

The experimental studies performed by A. Rudiger and M. Singer (2004, 2007, 2013) showed that mitochondrial oxygen consumption in the muscular tissue was anomalously low in the presence of glutamate in combination with malate in the animals with severe sepsis in comparison with the group with mild sepsis and the control group ($p < 0.01$). However, the addition of succinate resulted in increased mitochondrial respiration in all animal groups, especially in the group with severe sepsis [15–17]. However, in this case, such situation was typical not only for sepsis. According to W. I. Sivitz (2011), the combination of melatonin and succinate in the therapeutic program for experimental diabetes mellitus in rats reduced mitochondrial dysfunction in hepatic cells [18].

сепсисом в присутствии глутамата в сочетании с малатом митохондриальное потребление кислорода в мышечной ткани было аномально низким, в отличие от группы с невыраженным сепсисом и от группы контроля ($p < 0,01$). Добавление сукцината приводило к повышению активности митохондриального дыхания во всех группах животных, особенно в группе с тяжелым сепсисом [15–17]. Но в данном случае эта ситуация характерная не только исключительно для сепсиса. Так, по данным W. I. Sivitz (2011), сочетанное применение мелатонина и сукцината в программе терапии при экспериментальном сахарном диабете у крыс также уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции в клетках печени [18].

По данным Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V. (2007) также следует, что сукцинат увеличивает митохондриальное потребление кислорода в скелетных мышцах септических животных, компенсируя нарушения, происходящие в I комплексе дыхательной цепи. В этой работе авторы оценивали действие глутамата и малата (как активаторов I комплекса) и сукцината (субстрата II комплекса) на активность митохондриального дыхания через 48 часов у животных с каловым перитонитом. В присутствии глутамата и малата, митохондриальное потребление кислорода в мышечной ткани было аналогично аномально низким по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Но при дополнении к лечению сукцината митохондриальное дыхание увеличилось во всех группах, и вновь, особенно сильно у септических животных (39%) по сравнению с контролем (11%, $p < 0,01$) [19].

По мнению A. P. Lin et al. (2011) при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на наиболее близкий к кислороду участок дыхательной цепи [20].

В недавнем исследовании S. P. Whelan (2014) отмечено, что при сепсисе метаболические расстройства и повышение анаэробного дыхания происходило еще до значимых сдвигов гемодинамики. Авторы делают вывод, что метаболические реакции в клетках и органах в целом могут быть важными адаптивными мерами предотвращения развития полиорганной недостаточности и смерти [21]. Это доказывает то, что период ранней адаптации к гипоксии предшествует гемодинамическим расстройствам и устранять митохондриальную дисфункцию (как следствие гипоксии и энергетического дефицита) нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки после таковой (рис. 2) [22].

Как известно, чрезмерный системный воспалительный ответ при тяжелом остром панкреатите приводит к органам дисфункциям, что является основной причиной смерти. В ходе изучения экспериментального острого панкреатита было отмечено, что такие жизненно важные органы, как почки, легкие и печень подвержены нарушениям митохондриального энергетического обмена уже в течение первых 48 часов [23], что играет важную роль в дальнейшем развитии панкреонекроза. Недавние исследования показали, что наиболее распро-

According to Protti A. and collaborators (2007), succinate increases mitochondrial oxygen consumption in the skeletal muscles of animals with sepsis leaving aside the predominant inhibition which takes place in respiratory chain complex I. This study assessed the effect of glutamate and malate (as activators of complex I) and succinate (substrate for complex II) on the mitochondrial respiration intensity in 48 hours in the animals with fecal peritonitis. The mitochondrial oxygen consumption in the muscular tissue was anomalously low in presence of glutamate and malate in comparison with the control group ($p < 0.01$). However, addition of succinate to the treatment resulted in more intensive mitochondrial respiration in all groups, especially in septic animals (39% vs. 11%, $p < 0,05$, in sepsis animals and controls, correspondingly [19].

According to A. P. Lin et al. (2011), in case of hypoxia the mitochondrial respiratory chain cannot accept hydrogen from any substrate other than succinic acid. The point is that hydrogen enters the respiratory chain segment, which is significantly closer to oxygen, during oxidation of succinic acid [20]. This is convenient and economical for the organism in terms of energy metabolism.

The recent study performed by S. P. Whelan (2014) shows that metabolic disorders and increased anaerobic respiration are observed in sepsis prior to significant hemodynamic changes. The authors conclude that metabolic reactions in cells and organs on the whole might represent the adaptive responses preventing polyorgan failure and death [21]. This conclusion has been proven by the discovery that the period of early adaptation to hypoxia precedes hemodynamic disorders, and mitochondrial dysfunction (as a result of hypoxia and energy deficit) should be eliminated before hemodynamic catastrophe or early after its development (Fig. 2) [22].

As it is known, the excessive systemic inflammatory response in severe acute pancreatitis results in several organ dysfunctions that is the main cause of death. This may be also associated with mitochondrial disorders. In inducing experimental acute pancreatitis, it was observed that such vitally important organs as kidneys, lungs and liver were subject to disturbances in the mitochondrial energy metabolism already within the first 48 hours [23] and played an important role in the further development and progression of acute pancreatitis with outcome in the form of pancreonecrosis. Recent studies showed that depleted ATP synthesis most frequently associated with mitochondrial damage and bioenergetics crisis in acute pancreatitis [24].

Recently succinate was identified as the main signaling metabolite of the innate immune system which intensified interleukin- 1β production during inflammation [8]. Tannahill et al. (2013) demonstrated that macrophages accumulated succinate (intermediate metabolite in the tricarboxylic acid cycle) and thereby stabilized transcription of the HIF-1A factor which, in its turn, led to activation of pro-inflammatory cytokines such as IL- 1β [8].

Studying the mechanisms of the neuroprotective effect caused by ischemic postconditioning is now consid-

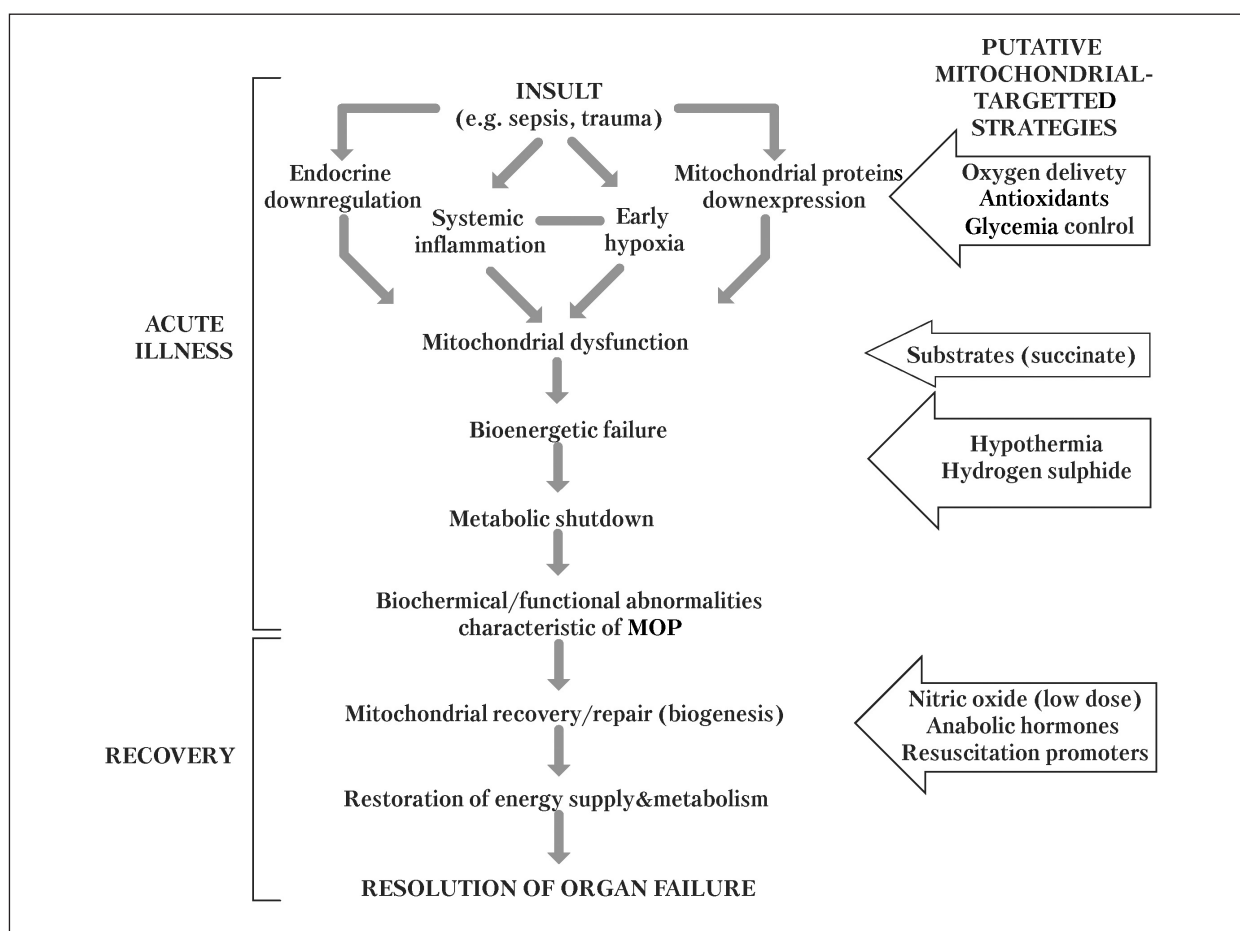


Рис. 2. Перспектива потенциальных терапевтических вмешательств

Fig. 2. Perspective of potential therapeutic interventions (adapted from A. Protti, M. Singer. Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. Crit.Care. 2006; 10 (5): 228.)

Note (примечание): MOP – mitochondrial oxidative phosphorylation; acute illness – острое заболевание; recovery – восстановление; insult (e.g. sepsis, trauma) – инсульт (сепсис, травма); endocrine downregulation – снижение эндокринной регуляции; mitochondrial protein downexpression – снижение выработки митохондриальных белков; systemic inflammation – системное воспаление; early hypoxia – ранняя гипоксия; mitochondrial dysfunction – митохондриальная дисфункция; bioenergetic «failure» – биоэнергетический «паралич»; metabolic shutdown – метаболическая изоляция; biochemical/functional abnormalities characteristic of MOP – биохимические/функциональные нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования; mitochondrial recovery/repair (biogenesis) – митохондриальное восстановление (биогенез); restoration of energy supply & metabolism – восстановление энергетического питания/метаболизма; resolution of organ failure – восстановление поврежденного органа; putative mitochondrial-targetted strategies – возможные пути влияния на митохондриальные клетки-мишени; oxygen delivery Antioxidants glycemia control – окислительное высвобождение антиоксидантов гликемического контроля; substrates (succinate) – субстрат (сукцинат); hypothermia – гипотермия; hydrogen sulphide – сульфид водорода; nitric oxide (low dose) – оксид азота (малые дозы); anabolic hormones – анаболические гормоны; resuscitation promoters – клеточная протекция).

страненным фактором повреждения митохондрий с последующим кризисом биоэнергетики при остром панкреатите является истощение синтеза АТФ как в экскреторных, так и в инкреторных клетках, что вызывает манифестацию воспаления [24].

В журнале «Nature» описан факт индуцирования сукцинатом липополисахарида. Авторы идентифицируют сукцинат в качестве основного сигнального метаболита врожденной иммунной системы, которая повышает продукцию интерлейкина- 1β в процессе воспаления и считают, что макрофаги накапливают сукцинат (промежуточный метаболит в цикле трикарбоновых кислоты), стабилизирующий транскрипцию фактора HIF-1A, который, в свою очередь, активирует провоспалительные цитокины, в т.ч. ИЛ- 1β [8].

ered as a perspective field possessing a potential for developing effective neuroprotectors of a new class. As it is known, ischemia-reperfusion results in shifts in the cell energy metabolism that may be manifested in the form of mitochondrial dysfunction and changed mitochondrial enzyme activity. The role of succinate dehydrogenase (SDH) in formation of the cerebral tolerance to reperfusion damage also remains unclear in using ischemic postconditioning with different sensitivity to ischemia-reperfusion in different cerebral regions. N. S. Shcherbak et al. modeled cerebral ischemia by bilateral occlusion of the common carotid arteries for 7 minutes. The ischemic postconditioning was presented in the form of 3 episodes of reperfusion/reocclusion for 15 s/15 s after ischemia. After 48 hours of reperfusion, the authors performed the morphometric

Как известно, ишемия-реперфузия приводит к сдвигам энергетического метаболизма клетки, которые могут выражаться в виде митохондриальной дисфункции и изменений активности митохондриальных ферментов. Роль сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в формировании толерантности головного мозга к реперфузионному повреждению при ишемическом посткондиционировании в различных областях головного мозга с различной чувствительностью к ишемии-реперфузии также остается неизученной. В исследовании Н. С. Щербак с соавт. ишемию головного мозга моделировали двусторонней окклюзией общих сонных артерий на 7 минут. Ишемическое посткондиционирование было представлено в виде 3 эпизодов по 15-сек/15-сек реперфузии/реокклюзии после ишемии. Через 48 часов после реперфузии проводили морфометрическую оценку и исследование активности СДГ клеток гиппокампа. Результаты показали, что ишемия приводила к значимому ($p < 0,05$) уменьшению плотности жизнеспособных нейронов в сравнении с группой ложнооперированных животных. Активность СДГ при ишемии увеличивалась ($p < 0,05$) в сохранивших жизнеспособность нейронах всех полей гиппокампа. Применение ишемического посткондиционирования приводило к значимому ($p < 0,05$) увеличению плотности жизнеспособных нейронов и к уменьшению ($p < 0,05$) активности СДГ в нейронах всех полей гиппокампа в сравнении с группой ишемии. При этом степень понижения зависела от локализации нейронов относительно поля гиппокампа. Авторы делают вывод, что ингибирование активности СДГ является одним из возможных механизмов нейропротективного эффекта ишемического посткондиционирования для нейронов гиппокампа у экспериментальных животных (монгольских песчанок) при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга [25].

Другими словами, в ответ на гипоксию при ишемии срабатывает механизм срочной адаптации с характерным уменьшением сукцината (как субстрата для фермента), концентрация которого, напротив, увеличивается. Периоды ишемического посткондиционирования являются по своей сути механизмом «аварийного включения» анаэробного гликолиза с компенсаторным синтезом сукцината в цикле трикарбоновых кислот для обеспечения деятельности СДГ и продолжения бесперебойного синтеза АТФ. Г. Кребс в 1953 году писал: «Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда другие окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя НАД-зависимое звено. Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки» [2]. Нужно только обеспечить этот фермент субстратом, ведь чем быстрее и глубже развивается гипоксия, тем быстрее тратится сукцинат, а фермент нельзя оставлять без «работы».

assessment of all hippocampus fields where they investigated the SDH activity. The results showed that ischemia led to a significant ($p < 0.05$) decrease in the density of viable neurons in comparison with the group of false-operated animals. In ischemia, the SDH activity increased ($p < 0.05$) in the still viable neurons in all hippocampus fields. The use of ischemic postconditioning resulted in a significant ($p < 0.05$) increase in the viable neuron density and a decrease ($p < 0.05$) in the SDH activity in the neurons of all hippocampus fields in comparison with the ischemia group. The degree of decrease depended on neuron localization relative to the hippocampus fields. Thus, the authors conclude that inhibition of the SDH activity is one of the possible mechanisms of the neuroprotective effect caused by ischemic postconditioning for hippocampus neurons in the experimental animals (Mongolian gerbils) with ischemic and reperfusion cerebral damage [25].

In other words, the mechanism of emergency adaptation is activated in response to hypoxia caused by ischemia; it is characterized by decreased quantity of succinate as the substrate for the enzyme the concentration of which is on the contrary increased. In their essence, the ischemic postconditioning represents the mechanism of emergency activation of anaerobic glycolysis with the attempt of compensatory succinate synthesis within the tricarboxylic acid cycle to boost the SDH activity and continue the uninterrupted ATP synthesis. Back in 1953, the great biochemist G. Krebs wrote that «the unique function of succinate dehydrogenase consists in the fact that succinate dehydrogenase actively lets pass the proton and electron flow to the respiratory chain leaving aside the NAD-dependent link, under conditions of stressed ATP synthesis mechanisms (hypoxia, different stress stimulation), when other oxidative processes in the Krebs cycle are inhibited. This has the very important physiological meaning in terms of adaptation to hypoxia at the cellular level» [2]. This enzyme should be only provided with the substrate because the more rapidly and deeper hypoxia develops, the quicker succinate is utilized, and the enzyme may not be left without the «work».

In experimental study, Leach R. M., Hill H. M., Snetkov V. A. (2001) confirmed the opinion on the efficiency of the timely use of succinate in hypoxia with the purpose of adaptation to hypoxia, but succinate should be used within the first 3-5 days after manifestation of hypoxia and perhaps even earlier [26]. Surely, the timeliness of administration of succinate as a substrate for the Krebs cycle and as an antioxidant is beyond any doubt. However, Helen, F. Galley (2010) and M. Éverton Andrades, A. Morina, S. Spasić (2011) mentioned one feature with a proper justification. According to the authors, it is important to take into account the high reactivity of active oxygen species, their short lifetime, their uninterrupted production in immediate proximity to biological targets, as well as their ability to be transformed into other, even more active species. Therefore, in order to control these harmful metabolites, an antioxidant should be administered early, continuously, in high concentrations,

Leach R. M., Hill H. M., Snetkov V. A. (2001) в своем экспериментальном исследовании также подтверждают мнение о эффективности при гипоксии своевременного использования сукцината с целью адаптации к гипоксии. Использовать сукцинат нужно в первые 3–5 суток после проявляется гипоксического воздействия, а может быть и раньше [26]. По мнению Helen, F. Galley (2010) и M. Éverton Andrades, A. Morina, S. Spasić (2011) важно принимать во внимание высокую реакционную способность активных форм кислорода, их короткий срок службы, их непрерывное образование в непосредственной близости от биологических мишеней, а также их способность превращаться в другие, более активные формы. Поэтому, для того чтобы справиться с этими вредными метаболитами, антиоксидант следует вводить в организм рано, непрерывно, в высоких концентрациях, которые должны быть направлены на биологический сайт, подверженный окислительному повреждению [27, 28].

Необходимость адекватности дозы сукцината подчеркивается в недавнем исследовании X.L. Tang et al. (2013), где авторы отмечают, что янтарная кислота в концентрации 400 мг/л может путем активации фосфорилирования заметно увеличивать (при $p < 0,05$) экспрессию белка кардиомиоцитов и тем самым ингибировать некроз и апоптоз, вызванный гипоксией и реоксигенацией [29].

D. Hamel et al. (2014) отмечают быстрое возрастание количества сукцината в тканях при экспериментальной ишемии и гипоксии на фоне черепно-мозговой травмы. Сукцинат реализует свои положительные биологические эффекты через специфический рецептор-сукцинат/GPR91. Авторы постулируют, что сукцинат/GPR91 усиливает пост-ишемическую васкуляризацию и уменьшает размер инфаркта в модели черепно-мозговой травмы [30]. В данном аспекте следует отметить, что на сегодняшний день поиск взаимодействия между иммунитетом, воспалением и метаболическими изменениями, является наиболее развивающейся областью медицинских исследований. Исследования в указанном направлении свидетельствуют, что такие метаболиты, как NAD(+) и сукцинат (который регулирует гипоксия-индуцируемый фактор 1A) — это сигналы, которые влияют на регуляцию врожденного иммунитета [31]. Другие исследователи [22] подчеркивают, что будущие успехи в лечении сепсиса могут зависеть именно от метаболических вмешательств с помощью таких веществ как пируват, сукцинат.

В чем суть различной эффективности применения сукцинатов в эксперименте и клинике? Трудно заподозрить, что у экспериментальных кислородозависимых животных существуют другие механизмы тканевого дыхания при гипоксии [32]. В большей степени неудачи связаны с несвоевременностью назначения сукцинатов. По данным A. A. Qutub (2007) механизмы деградации HIF-1 в условиях хронической гипоксии или в условиях завершения срочной адаптации к гипоксии — это снижение окислительной способ-

which should target the biological site subjected to oxidative damage [27, 28].

The necessity of adequate succinate dose is emphasized in a recent study performed by X. L. Tang et al. (2013), in which the authors state that succinic acid in a concentration of 400 mg/l can significantly increase ($p < 0.05$) protein expression in cardiomyocytes due to activation of phosphorylation and thereby inhibit necrosis and apoptosis caused by hypoxia and reoxygenation [29].

In their report D. Hamel et al. (2014) mention a rapid increase in the succinate quantity in tissues during experimental ischemia and hypoxia on the background of traumatic brain injury, which has its positive biological effects via the specific receptor-succinate/GPR91. The authors state that succinate/GPR91 intensifies the post-ischemic vascularization and reduces the infarction region in a model of traumatic brain injury [30]. It should be noted in this aspect that today the search for interaction between the immunity, inflammation and metabolic changes is the most rapidly developing field of medical studies. The studies in this field indicate that such metabolites as NAD(+) and succinate (which regulates hypoxia-induced factor 1A) are the signals which influence the regulation of the innate immunity [31]. Other studies [22] emphasize that advances of future successes in the treatment of sepsis may be associated with metabolic interventions with the use of such substances as pyruvate and succinate.

Why the use of succinates in practical health care is not effective, while everything seems right in the experiments? It is difficult to suspect that experimental oxygen-dependent animals have other mechanisms of the tissue respiration in hypoxia [32]. To a greater extent, the failures are associated with untimely administration of succinates. According to A. A. Qutub (2007), under conditions of chronic hypoxia or completion of emergency adaptation to hypoxia, the mechanisms of HIF-1 degradation include lowered oxidizing ability, increased production of free radicals, respiratory chain enzyme mutation, since succinate is not involved in the formation of the long-term adaptation mechanisms [33]. In his recent report, A. C. Ariza (2012) proposes mechanisms which favor the influence of hypoxia and acidosis during the completion of emergency adaptation on the normal functioning of the tricarboxylic acid cycle and the possibility to reverse a certain part of the cycle [34].

Undoubtedly, all these potentially beneficial concepts require the thorough testing before implementation in the routine clinical practice. For example, the study performed by Yu. V. Zarzhetsky et al. (1994) assessed the role of succinates in critical conditions (in the early post-resuscitation period) [35]. The general conclusions made by the authors were more than positive, because the administration of 10% sodium succinate at a dose of 20 mg/kg to experimental animals in the early post-resuscitation period stopped or completely prevented manifestations of oxidative stress associated with decreased dystrophic changes in the cerebral cortex and cerebellum. According to the authors (and it coincides with the above mentioned studies), obtained results were due to lowered free radical oxi-

ности ферментов, увеличение продукции свободных радикалов, мутации ферментов дыхательной цепи, т.к. сукцинат не участвует в формировании долгосрочных механизмов адаптации [33]. В работе А. С. Ариза (2012) указываются механизмы, которые способствуют тому, что гипоксия и ацидоз в завершении срочной адаптации могут влиять на нормальное функционирование цикла трикарбоновых кислот и «побудить часть цикла вращаться в обратном направлении» [34].

Ю. В. Заржецкий и соавт. (1994) оценивали эффекты сукцинатов в раннем постреанимационном периоде [35]. Введение 10% сукцината натрия экспериментальным животным в дозе 20 мг/кг купировало или полностью предотвращало проявление окислительного стресса и характеризовалось меньшими дистрофическими изменениями в коре мозга и в мозжечке. Это происходит, по мнению авторов (и оно совпадает с вышеприведенными зарубежными исследованиями) за счет снижения уровня свободно-радикального окисления, что способствует минимализации деструкции клеточной мембраны нейронов и способствует более полному восстановлению структур и функций мозга [35]. Однако, не все дозы вводимого сукцината имеют одинаковый положительный эффект. Возможно, это связано с использованием высоких доз (100 и 200 мг/кг) и концентрированного (10%) раствора. Введение человеку 1,5% сукцината натрия в дозе 100 или 200 мг/кг (что соответствует 2–10 литров р-ра) превышает в 2–4 раза полный суточный синтез эндогенного сукцината, что вряд ли будет способствовать устранению митохондриальной дисфункции.

И тем не менее, «география» использования препаратов на основе янтарной кислоты в медицине критических состояний довольно широка, что подчеркивает востребованность сукцинатов при гипоксии различной этиологии, так как механизм усвоения кислорода на уровне тканей страдает в любом случае. Б. Н. Шах и соавт. (2014) отмечают, что у 30 пострадавших, перенесших эпизод тяжелой гипоксии смешанного генеза, включение в состав стандартной инфузионной программы сукцинат-содержащего препарата — реамберина сопровождалось достоверным увеличением минутного потребления кислорода с $281,5 \pm 21,2$ мл/мин до $310,4 \pm 24,4$ мл/мин [36]. Выделение CO_2 при этом снизилось (в среднем с $223,3 \pm 6,5$ до $206,5 \pm 7,59$ мл/мин). Внутривенная инфузия 800 мл 1,5% раствора реамберина повышала буферную емкость артериальной крови, что проявлялось изменением pH, BE и HCO_3^- . Авторы отмечали также тенденцию к снижению содержания лактата в смешанной венозной крови. И, напротив, при внутривенном введении 400 мл 10% раствора глюкозы достоверных изменений основных показателей кислотно-основного обмена отмечено не было [36], что подтверждает предположение о различии в метаболизме этих субстратов.

В другом клиническом исследовании (А. Ю. Яковлев и соавт., 2011), проведенном у 326 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет с раком легкого, отмечается положительный эффект коррекции периперационных метаболических нарушений с помощью периперационного сипинга питатель-

дация level favoring the minimum destruction of the neuronal cell membrane and promoting more complete recovery of the cerebral functions and structures [35]. However, the authors note that not all doses of administered succinate have an equal positive effect. It is possible that the negative effect is associated with the use of high doses (100 and 200 mg/kg) and a concentrated (10%) solution. This emphasizes once more the known postulate that «any drug is poison and any poison is drug, all depends on the dose». Of course, the administration of 1.5% sodium succinate in a dose of 100 or 200 mg/kg (that is equal to 2–10 liters) in humans will exceed the full daily synthesis of endogenous succinate 2 or 4 times that will hardly favor the elimination of mitochondrial dysfunction.

Nevertheless, the «geography» of the use of drugs based on succinic acid in critical care medicine is quite wide that emphasizes the relevance of succinates in hypoxia of different etiology, since the mechanism of oxygen consumption at the tissue level is affected in any case. The recently published clinical study performed by B.N. Shakh et al. (2014) included 30 patients who had a severe hypoxia episode of mixed genesis. The standard infusion program for this group included succinate-containing drug Reamberin 1.5% in a total daily dose of 800 ml [36]. The infusion of a 1.5% Reamberin solution was associated with a significant increase in the minute oxygen consumption, from 281.5 ± 21.2 ml/min to 310.4 ± 24.4 ml/min. At the same time, the release of CO_2 lowered (on average from 223.3 ± 6.5 to 206.5 ± 7.59 ml/min). The intravenous infusion of 800 ml of a 1.5% Reamberin solution increased the buffer capacity of the arterial blood that was manifested by the changes in pH, BE and HCO_3^- . The authors noted an evident trend in decreasing the lactate level in the mixed venous blood. On the contrary, any confident changes in the main parameters of the acid-base metabolism were not observed after the intravenous infusion of 400 ml of a 10% glucose solution [36] that confirmed the assumption on the difference in the metabolism of these substrates.

Another clinical study (A. Yu. Yakovlev et al, 2011), which included 326 men aged 36 to 68 years with lung cancer, shows a positive corrective effect on perioperative metabolic disorders in the case of use of the perioperative sip feeding with nutritive mixtures of the «Standard» class and postoperative intravenous administration of Cytoflavin (5 days prior to surgery and 12 days after surgery, respectively) [37].

G. A. Livanov et al. (2013) treated 84 patients with severe acute intoxications caused by a psychotropic drug mixture and observed that inclusion of Reamberin in the intensive care was associated with reduced tissue hypoxia, more rapid recovery of the antioxidant protection system and lowered lipid peroxidation activity; and the correction of metabolic disorders, in its turn, resulted in improved clinical course of acute intoxications caused by a neurotropic poison. This was manifested in a decrease in the duration of the coma period, a decrease in the length of the patients' stay at the resuscitation and critical care department, and a reduction in mortality [38]. The above authors

ными смесями класса «Стандарт» и послеоперационного внутривенного введения цитофлавина (5 дней до операции и 12 дней после операции соответственно) [37].

Г. А. Ливанов и соавт. (2013) отмечают, что включение в интенсивную терапию в процессе лечения 84 больных с острыми тяжелыми отравлениями смесью психотропных веществ реамберина сопровождается уменьшением гипоксии тканей, более быстрым восстановлением системы антиоксидантной защиты и снижением активности процессов перекисного окисления липидов, а коррекция метаболических расстройств, в свою очередь, приводит к улучшению клинического течения острых отравлений нейротропными ядами. Это проявляется сокращением длительности коматозного периода, уменьшением времени пребывания больных в ОРИТ и снижением летальности [38]. Авторы считают, что препараты, содержащие в своем составе сукцинат, способны компенсировать метаболический ацидоз, так как их применение сопровождается увеличением потребления кислорода и активацией процессов аэробного окисления. Многие авторы [36–38] полагают, что основу антигипоксических свойств сукцинатов (реамберин и цитофлавин) составляет их способность восстанавливать процессы внутриклеточного аэробного метаболизма благодаря коррекции внутриклеточного метаболического ацидоза и увеличения буферной емкости крови. В то же время, многие вопросы нарушений метаболизма при критических состояниях требуют дальнейших исследований [61–63].

По всей видимости, механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (как субстрата для фермента, количество которого напротив, увеличивается). Это позволяет проводить коррекцию его дефицита растворами сукцинатов с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма за счет обеспечения фермента сукцинатдегидрогеназы необходимым количеством субстрата.

По мнению большого числа авторов [39–60] дальнейшее изучение положительных эффектов применения сукцинатов при различных критических состояниях имеет хорошие клинические перспективы. Нужно только вводить сукцинаты своевременно (в период ранней адаптации к гипоксии), в соответствующих дозах и создавать им условия (устранение «кризиса микроциркуляции» и адекватная доставка кислорода на уровне тканей) для выполнения поставленной задачи — восстановления окислительного фосфорилирования и устранения, тем самым, митохондриальной дисфункции.

Литература

1. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
2. Krebs H.A. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br. Med. Bull.* 1953; 9 (2): 97–104. PMID: 13059391
3. Stoner H.B., Threlfall C.J. The effect of nucleotide and ischaemic shock on the level of energy-rich phosphates in the tissues. *Biochem. J.* 1954; 58 (1): 115–222. PMID: 13198861

supported that the drugs containing succinate can compensate metabolic acidosis, since the use of them is associated with an increase in oxygen consumption and activation of aerobic oxidation processes. Several other studies [36–38] provided similar conclusions that antihypoxant properties of succinates (Reamberin and Cytoflavin) derived from the recovery of intracellular aerobic metabolism processes due to the correction of intracellular metabolic acidosis and an increase in the blood buffer capacity. This is very closely associated with the results of the studies performed by other authors and confirms once more the rightfulness of B. Krebs's opinion expressed as far back as 1953. However, numerous problems of altered metabolism in critical illness remain unclarified and need intensive studies [61–63].

Thus, the development of mitochondrial dysfunction, subsequent organ disorders and polyorgan failure in patients with different pathology in the period of emergency adaptation to hypoxia may occur only due to energy resource mobilization: their centralization, intensification of carbohydrate, fat and protein catabolism, as well as inhibition of anabolic processes in tissues. Evidently, the mechanism of emergency adaptation to hypoxia in critical conditions develops with a typical decrease in the succinate quantity (as the substrate for the enzyme the concentration of which is on the contrary increases). This makes it possible to correct its deficit with the use of succinate solutions with the evident perspective of increased oxygen consumption, activated aerobic oxidation processes, and recovery of intracellular aerobic metabolism processes due to providing the enzyme succinate dehydrogenase with the required substrate quantity.

According to many authors [39–60], the positive effect of the administration of succinates in several critical conditions opens good prospects and should be further studied. The results of the use of succinates in different critical conditions (surgery, therapy, endocrinology, neurology and neurosurgery, infections, gynecology, obstetrics and perinatology) in the Russian practice allow to conclude that the experimental findings are confirmed by clinical studies published in authoritative Russian journals. However, succinates should be administered in proper time (during the early adaptation to hypoxia), in appropriate doses, and it is necessary to develop specific conditions (elimination of microcirculation crisis and adequate oxygen supply at the tissue level) for fulfilling the set task, i. e. for the recovery of oxidative phosphorylation and elimination of mitochondrial dysfunction.

References

1. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
2. Krebs H.A. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br. Med. Bull.* 1953; 9 (2): 97–104. PMID: 13059391
3. Stoner H.B., Threlfall C.J. The effect of nucleotide and ischaemic shock on the level of energy-rich phosphates in the tissues. *Biochem. J.* 1954; 58 (1): 115–222. PMID: 13198861
4. Threlfall C.J., Stoner H.B. Studies on the mechanism of shock, the effect of limb ischaemia on the phosphates of muscle. *Br. J. Exp. Pathol.* 1957; 38 (4): 339–356. PMID: 13460179

4. Threlfall C.J., Stoner H.B. Studies on the mechanism of shock, the effect of limb ischaemia on the phosphates of muscle. *Br. J. Exp. Pathol.* 1957; 38 (4): 339–356. PMID: 13460179
5. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429 (6988): 188–193. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02488>. PMID: 15141213
6. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014; 5 (1): 66–72. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2011; 1: 3–19.
8. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013; 496 (7444): 238–242. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
9. Nikam A., Patankar J.V., Lackner C., Schöck E., Kratky D., Zatloukal K., Abuja P.M. Transition between acute and chronic hepatotoxicity in mice is associated with impaired energy metabolism and induction of mitochondrial heme oxygenase-1. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66094. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066094>. PMID: 23762471
10. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (7): 4524–4532. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M610415200>. PMID: 17182618
11. Gellerich F.N., Trumbeckaite S., Hertel K., Zierz S., Müller-Werdan U., Werdan K., Redl H., Schlag G. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock.* 1999; 11 (5): 336–341. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199905000-00006>. PMID: 10353539
12. Porta F., Takala J., Weikert C., Bracht H., Kolarova A., Lauterburg B.H., Borotto E., Jakob S.M. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): R118. PMID: 16895596
13. Ferreira F.L., Ladrrière L., Vincent J.L., Malaisse W.J. Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32 (8): 335–336. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978647>. PMID: 10983631
14. Malaisse W.J., Nadi A.B., Ladrrière L., Zhang T.M. Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition.* 1997; 13 (4): 330–341. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83056-0). PMID: 9178284
15. Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004; 364 (9433): 545–548. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3). PMID: 15302200
16. Rudiger A., Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11 (2): 187–195. <http://dx.doi.org/10.2174/157016113805290227>. PMID: 23506497
17. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S441–S448. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000278049.48333.78>. PMID: 17713391
18. Herlein J.A., Fink B.D., Henry D.M., Yorek M.A., Teesch L.M., Sivitz W.I. Mitochondrial superoxide and coenzyme Q in insulin-deficient rats: increased electron leak. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (6): R1616–R1624. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00395.2011>. PMID: 21940403
19. Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2150–2155. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d>. PMID: 17855829
20. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast tri-carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
21. Whelan S.P., Carchman E.H., Kautza B., Nassour I., Mollen K., Escobar D., Gomez H., Rosengart M.A., Shiva S., Zuckerbraun B.S. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J. Surg. Res.* 2014; 186 (1): 297–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.08.007>. PMID: 24054495
22. Protti A., Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care.* 2006; 10 (5): 228–232. PMID: 16953900
23. Trumbeckaite S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupcinskas L., Borutaite V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial
5. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429 (6988): 188–193. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02488>. PMID: 15141213
6. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014; 5 (1): 66–72. <http://dx.doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
7. Lukyanova L.D. Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signalnye mekhanizmy i ikh rol v sistemoi regulatsii. [Current problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2011; 1: 3–19. [In Russ.]
8. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 2013; 496 (7444): 238–242. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
9. Nikam A., Patankar J.V., Lackner C., Schöck E., Kratky D., Zatloukal K., Abuja P.M. Transition between acute and chronic hepatotoxicity in mice is associated with impaired energy metabolism and induction of mitochondrial heme oxygenase-1. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66094. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066094>. PMID: 23762471
10. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (7): 4524–4532. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M610415200>. PMID: 17182618
11. Gellerich F.N., Trumbeckaite S., Hertel K., Zierz S., Müller-Werdan U., Werdan K., Redl H., Schlag G. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock.* 1999; 11 (5): 336–341. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199905000-00006>. PMID: 10353539
12. Porta F., Takala J., Weikert C., Bracht H., Kolarova A., Lauterburg B.H., Borotto E., Jakob S.M. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): R118. PMID: 16895596
13. Ferreira F.L., Ladrrière L., Vincent J.L., Malaisse W.J. Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32 (8): 335–336. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978647>. PMID: 10983631
14. Malaisse W.J., Nadi A.B., Ladrrière L., Zhang T.M. Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition.* 1997; 13 (4): 330–341. [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83056-0). PMID: 9178284
15. Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004; 364 (9433): 545–548. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3). PMID: 15302200
16. Rudiger A., Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11 (2): 187–195. <http://dx.doi.org/10.2174/157016113805290227>. PMID: 23506497
17. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S441–S448. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000278049.48333.78>. PMID: 17713391
18. Herlein J.A., Fink B.D., Henry D.M., Yorek M.A., Teesch L.M., Sivitz W.I. Mitochondrial superoxide and coenzyme Q in insulin-deficient rats: increased electron leak. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (6): R1616–R1624. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00395.2011>. PMID: 21940403
19. Protti A., Carré J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2150–2155. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000281448.00095.4d>. PMID: 17855829
20. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast tri-carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
21. Whelan S.P., Carchman E.H., Kautza B., Nassour I., Mollen K., Escobar D., Gomez H., Rosengart M.A., Shiva S., Zuckerbraun B.S. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J. Surg. Res.* 2014; 186 (1): 297–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.08.007>. PMID: 24054495
22. Protti A., Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care.* 2006; 10 (5): 228–232. PMID: 16953900
23. Trumbeckaite S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupcinskas L., Borutaite V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial

Reviews

23. Trumbeckaitė S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupčinskas L., Borutaite V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial dysfunction in rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. *Pancreatology*. 2013; 13 (3): 216–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.003>. PMID: 23719591
24. Maléth J., Rakonczay Z.Jr., Venglovecz V., Dolman N.J., Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2013; 207 (2): 226–235. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12037>. PMID: 23167280
25. Шербак Н.С., Гагаузда М.М., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Ишемическое посткондиционирование ингибирует активность сукцинатдегидрогеназы при ишемии-реперфузии головного мозга. Тезисы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии». СПб.; 2013: 36.
26. Leach R.M., Hill H.M., Snetkov V.A., Robertson T.P., Ward J.P.T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor. *J. Physiol.* 2001; 536 (Pt 1): 211–224. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x>. PMID: 11579170
27. Galley H.F. Bench-to-bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (4): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9098>. PMID: 20804578
28. Andrades M.É., Morina A., Spasić S., Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis – from the redox point of view. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10334>. PMID: 21996422
29. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., Hou J.C. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38 (21): 3742–3746. PMID: 24494565
30. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honoré J.C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallée M., Hou X., Lavoie J.C., Mitchell G., Mamer O.A., Chemtob S. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (2): 285–293. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>. PMID: 24285580
31. McGettrick A.F., O'Neill L.A. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 22893–22898. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R113.486464>. PMID: 23798679
32. Winslow R.M. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion*. 2013; 53 (2): 424–437. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03774.x>. PMID: 22804568
33. Qutub A.A., Popel A.S. Three autocrine feedback loops determine HIF1 alpha expression in chronic hypoxia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (10): 1511–1525. PMID: 17720260
34. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3: 22. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>. PMID: 22649411
35. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Онуфриев М.В., Михалев С.Л., Гуляева Н.В., Гурвич А.М. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 5: 44–48. PMID: 7893078
36. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырмышев А.Г., Смирнов Б.Д., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
37. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных препаратов. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
38. Яковлев А.Ю., Гордеева О.С., Денисенко А.Н., Воронцов А.Ю. Периперационная коррекция метаболизма у больных раком легкого. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>
39. Аитов К.А., Борисов В.А., Прокопьева П.Л., Ходус В.И. Детоксикация тяжелого течения боррелиоза с помощью соли янтарной кислоты. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 4: 153–155.
40. Алексеев С.А. Применение реамберина в комплексном лечении больных с интраабдоминальной инфекцией. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2004; 2: 122–124.
41. Белявский А.Д., Исаев Л.А. О целесообразности использования реамберина и цитофлавина в интенсивной терапии ожоговой болезни. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 5: 225–227.
42. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной дисфункции в rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. *Pancreatology*. 2013; 13 (3): 216–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.003>. PMID: 23719591
43. Maléth J., Rakonczay Z.Jr., Venglovecz V., Dolman N.J., Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2013; 207 (2): 226–235. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12037>. PMID: 23167280
44. Shcherbak N.S., Galagudza M.M., Yukina G.Yu., Barantsevich E.R., Tomson V.V., Shlyakhto E.V. Ishemicheskoe postkonditsionirovanie ingibiruets aktivnost suksinatdegidrogenazy pri ishemii-reperfuzii golovno mozga. Tezisy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsionnye tekhnologii v neiroendokrinologii, neironaukakh i gematologii». [Ischemic postconditioning inhibits the activity of succinate dehydrogenase in cerebral ischemia-perfusion. Abstracts of the All-Russian Scientific-and-Practical Conference with International Participation on Innovative Technologies in Neuroendocrinology, Neurosciences, and Hematology]. Sankt-Peterburg; 2013: 36. [In Russ.]
45. Leach R.M., Hill H.M., Snetkov V.A., Robertson T.P., Ward J.P.T. Divergent roles of glycolysis and the mitochondrial electron transport chain in hypoxic pulmonary vasoconstriction of the rat: identity of the hypoxic sensor. *J. Physiol.* 2001; 536 (Pt 1): 211–224. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00211.x>. PMID: 11579170
46. Galley H.F. Bench-to-bedside review: Targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit. Care*. 2010; 14 (4): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9098>. PMID: 20804578
47. Andrades M.É., Morina A., Spasić S., Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis – from the redox point of view. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 230. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10334>. PMID: 21996422
48. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., Hou J.C. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38 (21): 3742–3746. PMID: 24494565
49. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honoré J.C., Noueihed B., Zhou T., Nadeau-Vallée M., Hou X., Lavoie J.C., Mitchell G., Mamer O.A., Chemtob S. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (2): 285–293. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302131>. PMID: 24285580
50. McGettrick A.F., O'Neill L.A. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 22893–22898. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R113.486464>. PMID: 23798679
51. Winslow R.M. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion*. 2013; 53 (2): 424–437. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03774.x>. PMID: 22804568
52. Qutub A.A., Popel A.S. Three autocrine feedback loops determine HIF1 alpha expression in chronic hypoxia. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (10): 1511–1525. PMID: 17720260
53. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3: 22. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>. PMID: 22649411
54. Zazhetskii Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Avrushchenko M.Sh., Onufriev M.V., Mikhalev S.L., Gulyaeva N.V., Gurvich A.M. Vliyaniye suksinata natriya na funktsionalnye, biokhimicheskie i morfologicheskie pokazateli vosstanovleniya TsNS u kryss posle 10-minutnoi ostanovki krovoobrashcheniya. [Effects of sodium succinate on functional, biochemical and morphological indicators of CNS repair in rats after 10-minute circulation arrest]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1994; 5: 44–48. PMID: 7893078. [In Russ.]
55. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrmyshhev A.G., Smirnov B.D., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie efekty substratnogo antipokhsanta na osnove yantarnoi kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Metabolic effects of a succinic acid-based substrate antihypoxant. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [In Russ.]
56. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelnyi distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>. [In Russ.]
57. Yakovlev A.Yu., Gordeyeva O.S., Denisenko A.N., Vorontsov A.Yu. Perioperatsionnaya korrektsiya metabolizma u bolnykh rakom legkogo. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Perioperative correction of metabolism in patients with lung cancer. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>. [In Russ.]
58. Aitov K.A., Borisov V.A., Prokopyeva P.L., Khodus V.I. Detoksikatsiya tyazhelogo techeniya borrelioz s pomoshchyu soli yantarnoi kisloty. [Succinate detoxification of severe borreliosis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I. Mechnikova*. 2004; 4: 153–155. [In Russ.]

- адаптации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (1): 20–25.
43. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. *Клиническая медицина*. 2004; 82 (11): 31–35. PMID: 15656396
 44. Галушка С.В., Назаров Б.Ф., Власенко А.В. Применение растворов гидроксизилкрахмала и реамберина в комплексном лечении тяжелого гестоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 6: 44–47. PMID: 15717519
 45. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Петров Ю.П. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных постинфарктной стенокардией. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 2: 36–42.
 46. Герасименко А.В. Мембранодестабилизирующие процессы в печени панкреатогенного характера и их коррекция. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4/1): 126–129.
 47. Доминова Н.М., Курбанов К.М., Мухиддинов Н.Д. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при хирургическом лечении очаговых заболеваний печени. *Эфферентная терапия*. 2007; 13 (2): 66–69.
 48. Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. Роль реамберина в модуляции метаболического ответа у больных сепсисом. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2006; 1: 81–89.
 49. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелинская И.А., Агавельян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Е.С., Румянцев С.А. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хирургия*. 2003; 6: 34–38.
 50. Лазарев В.В., Хелинская И.А., Клебанов Г.И., Линькова Т.В., Фридлянд М.И., Попова Т.Г. Влияние раствора «Реамберин 1.5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозном периоде у детей. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 4: 28–31.
 51. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Адрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 2: 51–54. PMID: 12939945
 52. Моргунов С.С. Антигипоксанта терапия тканевой гипоксии и коррекции процессов свободно-радикального окисления при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4/1): 136–139.
 53. Привалов А.А., Холманских Н.В., Обухов Н.Г., Свиридова Л.К. Применение реамберина в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4): 28–29.
 54. Ржеутская Р.Е. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 2: 112–114.
 55. Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Реамберин в интенсивной терапии диабетического кетоацидоза. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 2: 74–77.
 56. Фуфаев Е.В., Тулупов А.Н. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 1: 137–139.
 57. Фуфаев Е.Е., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Коррекция реамберин (меглюмин натрия сукцинат) свободно-радикального окисления при деструкциях легких. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 1: 86–90.
 58. Яковлев А.Ю., Бояринов Г.А., Мухина И.В. Коррекция метаболизма у больных перитонеальным сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности. *Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*. 2005; 3: 127–130.
 59. Заречнова Н.В., Яковлев А.Ю. Возможности профилактики послеоперационных осложнений у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 5: 294–297.
 60. Яковлев А.Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом — к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов. *Вестн. интенс. терапии*. 2007; 1: 91–94.
 61. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
 62. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Величко Д.С., Федоренко А.А. Артерио-венозная разница параметров гемостаза у реанимационных больных с различными типами энергодифицита. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>
 63. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотицкий Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63–72. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>
 40. Alekseyev S.A. Primenenie reamberina v kompleksnom lechenii bolnykh s intraabdominalnoi infektsiei. [Use of reamberin in the combination treatment of patients with intraabdominal infection]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2004; 2: 122–124. [In Russ.]
 41. Belyagovsky A.D., Isayan L.A. O tselesoobraznosti ispolzovaniya reamberina i tsitoflavina v intensivnoi terapii ozhogovoi bolezni. [On the expediency of using reamberin and cytoflavin in the intensive therapy of burn disease]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 5: 225–227. [In Russ.]
 42. Volodin N.N., Rogatkin S.O., Lyudovskaya E.V. Lechenie detei, perezessikh perinatalnyu gipoksiyu v period rannei neonatalnoi adaptatsii. [Treatment of children undergoing perinatal hypoxia during early neonatal adaptation]. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2005; 4 (1): 20–25. [In Russ.]
 43. Volchegorsky I.A., Moskvicheva M.G., Chashchina E.N. Effektivnost proizvodnykh 3-oksipiridina i yantarnoi kisloty u bolnykh sakharnym diabetom s sindromom diabeticheskoi stopy. [Efficacy of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid in diabetic patients with the diabetic foot]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004; 82 (11): 31–35. PMID: 15656396. [In Russ.]
 44. Galushka S.V., Nazarov B.F., Vlasenko A.V. Primenenie rastvorov gidroksietilkrakhmala i reamberina v kompleksnom lechenii tyazhelogo gestoza. [Use of the solutions of hydroxyethyl starch and reamberin in the combined treatment of severe gestosis]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2004; 6: 44–47. PMID: 15717519. [In Russ.]
 45. Gelis L.G., Medvedeva E.A., Ostrovsky Yu.P., Sevruk T.V., Ustinova I.B., Petrov Yu.P. Farmakologicheskaya zashchita miokarda pri koronarnom shuntirovani u bolnykh postinfarktnoi stenokardiei. [Pharmacological protection of the myocardium during coronary artery bypass grafting in patients with postinfarction angina]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 2: 36–42. [In Russ.]
 46. Gerasimenko A.V. Membranodestabiliziruyushchie protsessy v pecheni pankreatogenno kharaktera i ikh korrektsiya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Membrane-destabilizing pancreatogenic processes in the liver and their correction. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4/1): 126–129. [In Russ.]
 47. Dominova N.M., Kurbanov K.M., Mukhiddinov N.D. Intensivnaya terapiya pechenochnoi nedostatochnosti pri khirurgicheskome lechenii ochagovykh zabolevaniy pecheni. [Intensive therapy for hepatic failure in the surgical treatment of focal liver diseases]. *Efferentnaya Terapiya*. 2007; 13 (2): 66–69. [In Russ.]
 48. Kolomoets A.V., Mosentsev N.N. Rol reamberina v modulyatsii metabolicheskogo otveta u bolnykh sepsisom. [Role of reamberin in the modulation of a metabolic response in patients with sepsis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2006; 1: 81–89. [In Russ.]
 49. Lazarev V.V., Mikhelson V.A., Khelinskaya I.A., Agavelyan E.G., Kosko O. V., Safronova L.A., Boltunova E.S., Rumyantseva S.A. Perviy opyt primeneniya reamberina v anesteziologicheskome obespechenii novorozhdennykh. [The first experience with reamberin in the anesthesia maintenance of newborn babies]. *Detskaya Khirurgiya*. 2003; 6: 34–38. [In Russ.]
 50. Lazarev V.V., Khelinskaya I.A., Klebanov G.I., Linkova T.V., Fridlyand M.I., Popova T.G. Vliyaniye rastvora "Reamberin 1.5% dlya infuzii" na antigipoksantnyu aktivnost plazmy krovi v postanarkoznom periode u detei. [Effect of 1.5% Reamberin solution for infusion on plasma antioxidant activity in children in the postanesthesia period]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 4: 28–31. [In Russ.]
 51. Livanov G.A., Moroz V.V., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Adrianov A.Yu., Bazarova V.G. Puti farmakologicheskoi korrektsii posledstviy gipoksii pri kriticheskikh sostoyaniyakh u bolnykh s ostrymi otravleniyami. [Method of pharmacological treatment of the consequences of hypoxia in critically ill patients with acute poisoning]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2003; 2: 51–54. PMID: 12939945. [In Russ.]
 52. Morgunov S.S. Antigipoksantnaya terapiya tkanevoi gipoksii i korrektsii protsessov svobodno-radikalnogo oksileniya pri ostroi krovopote. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Antihypoxant therapy for tissue hypoxia and correcting free radical oxidation processes in acute blood loss. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4/1): 136–139. [In Russ.]
 53. Privvalov A.A., Kholmanskikh N.V., Obukhov N.G., Sviridova L.K. Primenenie reamberina v lechenii bolnykh s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya (ONMK) po ishemicheskome tipu. [Use of reamberin in the treatment of patients with cerebral ischemic circulatory disorders (CCD)]. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4): 28–29. [In Russ.]
 54. Rzeutskaya R.E. Membranotropnoe i dezintoksikatsionnoe deistvie reamberina v komplekse intensivnoi terapii u bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmonei. [Membranotropic and disintoxicating effects of reamberin in a set of intensive therapy in patients with severe community-acquired pneumonia]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 2: 112–114. [In Russ.]
 55. Sedinkin V.A., Kligunenko E.N. Reamberin v intensivnoi terapii diabeticheskogo ketoatsidoza. [Reamberin in the intensive therapy for diabetic ketoacidosis]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 2: 74–77. [In Russ.]

Поступила 16.06.14

Reviews

56. Fufaev E.V., Tulupov A.N. Reamberin v kompleksnom lechenii ostrykh infektsionnykh destruktivnykh legkikh. [Reamberin in the combination treatment of acute infective lung destructions]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 1: 137–139. [In Russ.]
57. Fufaev E.E., Belskikh A.N., Tulupov A.N. Korrektsiya reamberinom (meglumin natriya suksinat) svobodno-radikalnogo okisleniya pri destruktivnykh legkikh. [Reamberin (meglumine sodium succinate) correction of free radical oxidation in lung destructions]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 1: 86–90. [In Russ.]
58. Yakovlev A.Yu., Boyarinov G.A., Mukhina I.V. Korrektsiya metabolizma u bolnykh peritonealnym sepsisom, oslozhnennym sindromom poliorgannoi nedostatocnosti. [Correction of metabolism in patients with peritoneal sepsis complicated by multiple organ dysfunction syndrome]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii Imeni I.I.Mechnikova*. 2005; 3: 127–130. [In Russ.]
59. Zarechnova N.V., Yakovlev A.Yu. Vozmozhnosti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii u bolnykh, perenesshikh pankreatoduodenalnuyu rezektsiyu. [Possibilities for the prevention of postoperative complications in patients undergoing pancreatoduodenal resection]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 5: 294–297. [In Russ.]
60. Yakovlev A.Yu. Korrektsiya metabolizma bolnykh peritonitom – k voprosu o sredstvakh i taktike primeneniya antigipoksantov. [Correction of metabolism in patients with peritonitis: on the means and tactic of using atihypoxants]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2007; 1: 91–94. [In Russ.]
61. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroystv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]
62. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Velichko D.S., Fedorenko A.A. Arteriovenoznaya raznitsa parametrov gemostaza u reanimatsionnykh bolnykh s razlichnymi tipami energodefitsita. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The arteriovenous difference in hemostatic parameters in critically ill patients with different types of energy deficiency. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>. [In Russ.]
63. Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Zorova L.D., Pevzner I.B., Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V. Mekhanizmy povrezhdeniya i zashchity kletki pri ishemii/reperfuzii i eksperimentalnoe obosnovanie primeniya preparatov na osnove litiya v anestezilogii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 63–72. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>. [In Russ.]

Submitted 16.06.14

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



novalung®

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции iLA (interventional Lung Assist) – **Novalung**

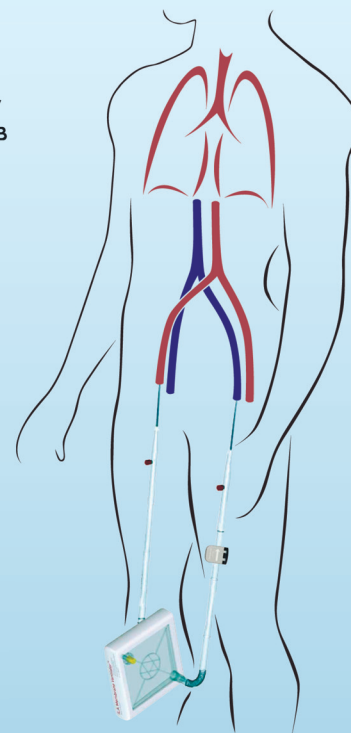
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

Система iLA служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

iLA позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя CO_2 из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение **системы iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Объем заполнения системы составляет 250 мл.
Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

ЗАО «ШАГ»
119002, г. Москва,
Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
т. +7 (495) 956-13-09,
ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»
193318, г. Санкт-Петербург,
ул. Ворошилова, д. 2
Бизнес Центр «Охта», офис 206
т. +7 (812) 440-92-21,
ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»
344091,
г. Ростов-на-Дону,
пр-кт Стачки, д. 245
т. +7 (863) 298-00-76,
т./ф. +7 (863) 266-74-36

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1.5% в бутылках по 200 или 400 мл. или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

- ➔ Сбалансированный инфузионный раствор (на основе янтарной кислоты и электролитов).
- ➔ Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке.
- ➔ Уменьшает продукцию свободных радикалов.
- ➔ Восстанавливает энергетический потенциал клеток.



Интеллект на защите
здоровья

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

Россия 192102, Санкт-Петербург,
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А
Тел.: +7(812) 710-82-25
Факс: +7(812) 764-62-84





БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбозмболии**

- **Оптимальный
фармакологический
профиль***
- **Выраженный
анти тромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений***
- **Удобство применения
в клинической практике**



* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А. МЕНАРИНИ», Германия
123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (07.06.2012)
Отпускается по рецепту врача

Дексалгин®

Декскетопрофен



Скорая помощь при острой боли¹

Быстрое
начало
действия¹

Выраженный
обезболивающий
эффект²

Хороший
профиль
безопасности³

Показания к применению:

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®: Противопоказания: Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортотранспортном шунтировании; период после проведения аортотранспортного шунтирования; бронхиальная астма, в т. ч. – в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения свертываемости крови; возраст до 18 лет; беременность и и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. С осторожностью: ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП; пожилой возраст (старше 65 лет).

Способ применения и дозы. Раствор для инъекций: Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. Таблетки Дексалгин® 25 принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4 - 6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®: для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**