



www.reanimatology.com

www.niiorramn.ru

ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 11

Volume 11

№ 1

Москва
Moscow

2015

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

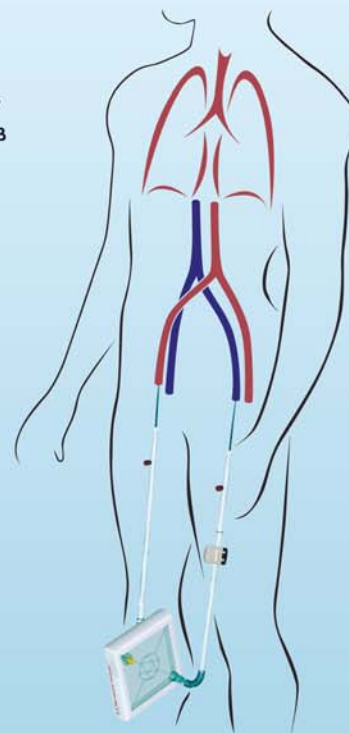
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами 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

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 медицинской части
Городской клинической больницы
№ 68 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. Вишневого 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 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 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. Dzhanelidze 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 ВИНТИ (ВИНИТИ РАН)
Двухлетний импакт-фактор журнала в РИНЦ — 1,822

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. M. 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 1.822
(Russian Science Citation Index)

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

- Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Сундуков Д. В., Голубев М. А.*
Морфологическая характеристика легких
при ингаляции липополисахарида и перфторана
(экспериментальное исследование)
Ермолаев П. А., Храмых Т. П., Барская Л. О.
Изменения системной гемодинамики
после предельно допустимой резекции печени у крыс
Сергеев А. В., Степанов С. С., Акулинин В. А., Мыщик А. В.
Естественные механизмы защиты головного мозга человека
при хронической ишемии

MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF CRITICAL ILLNESS

- 6 *Golubev A. M., Kuzovlev A. N., Sundukov D. V., Golubev M. A.*
Morphological Characteristics of the Lung during
Lipopolysaccharide and Perfluorane Inhalation
(Experimental Study)
14 *Ermolaev P. A., Kramykh T. P., Barskaya L. O.*
Systemic Hemodynamic Changes
after Maximally Allowable Liver Resection in Rats
22 *Sergeev A. V., Stepanov S. S., Akulinin V. A., Mytsik A. V.*
Natural Defense Mechanisms
of the Human Brain against Chronic Ischemia

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕДИАТРИИ

- Лазарев В. В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С., Цыпин Л. Е.,
Попова Т. Г., Николаев Д. В., Бологов А. А., Ваганов Н. Н.*
Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора
на состояние клеточных структур
в периоперационном периоде у детей

CRITICAL CONDITIONS ILLNESS IN PEDIATRY

- 33 *Lazarev V. V., Ermolaeva K. R., Kochkin V. S., Tsypin L. E.,
Popova T. G., Nikolaev D. V., Bologov A. A., Vaganov N. N.*
Effect of Succinate-Containing Infusion Solution
on Cellular Structures in Children
in the Perioperative Period

ВОПРОСЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

- Лихванцев В. В., Ильин Ю. В., Шмелева Е. А.,
Данилов М. П., Скрипкин Ю. В., Гребенчиков О. А.*
Расстройства сознания после плановых операций
у больных с цереброваскулярной недостаточностью
Женило В. М., Махарин О. А.
Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора *OPRM1*
A118G на течение тотальной внутривенной анестезии
у пациенток гинекологического профиля

PROBLEMS OF ANESTHESIA

- 39 *Likhvantsev V. V., Ilyin Yu. V., Shmeleva E. A.,
Danilov M. P., Skripkin Yu. V., Grebenchikov O. A.*
Consciousness Disorders of in Patients with Cerebrovascular
Insufficiency after Elective Surgery
53 *Zhenilo V. M., Makharin O. A.*
The Influence of the A118G Polymorphism of the μ -Opioid
Receptor Gene (*OPRM1*) on the Course of Total Intravenous
Anesthesia in Gynecological Patients

ПОДГОТОВКА КАДРОВ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

- Лигатюк П. В., Перепелица С. А., Кузовлев А. Н.*
Симуляционное обучение в медицинском институте —
неотъемлемая часть учебного процесса

EDUCATION OF SPECIALISTS IN ANESTHESIOLOGY-REANIMATOLOGY

- 64 *Ligatyuk P. V., Perepelitsa S. A., Kuzovlev A. N.*
Simulation Training at a Medical Institute:
An integral Part of the Educational Process

ХРОНИКА

- 16-я Всероссийская научная конференция
с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

CHRONICLE

- 72 16th All-Russian Scientific Conference
with International Participation
on Life Support for Critical Conditions

- Шестьдесят восьмая ежегодная
последипломная ассамблея по анестезиологии
12—16 декабря 2014, Нью-Йорк, США

- 76 68th Annual PostGraduate Assembly in Anesthesiology
12—16 December 2014, New York, USA

- О работе Российского Национального совета
по реанимации в 2014 г.

- 77 Update on a Russian National Reanimatology
Council in 2014

- Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале
«Общая реаниматология» за 2014 год

- 80 Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2014

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И ПЕРФТОРАНА

А. М. Голубев¹, А. Н. Кузовлев¹, Д. В. Сундуков², М. А. Голубев²

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

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Morphological Characteristics of the Lung during Lipopolysaccharide and Perfluorane Inhalation

A. M. Golubev¹, A. N. Kuzovlev¹, D. V. Sundukov², M. A. Golubev²

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

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Использование перфторана с целью цитопroteкции структур легких при грамотрицательных инфекциях легких изучено недостаточно. *Цель исследования* — выявить в эксперименте характер морфологических изменений в легких при сочетанном ингаляционном воздействии липополисахарида (ЛПС) и перфторана, обладающего цитопroteкторными свойствами. *Материалы и методы*. Эксперимент был выполнен на 48 белых беспородных крысах-самцах массой 320–350 г. Экспериментальные животные были распределены группы: группа 1 (Гр. 1, $n=12$) — контрольная (ИВЛ 1 ч.); группа 2 (Гр. 2, $n=12$) — ингаляционное введение ЛПС 1,0 мг; группа 3 (Гр. 3, $n=12$) — ингаляционное введение перфторана 1,0 мл; группа 4 (Гр. 4, $n=12$) — ингаляционное введение ЛПС 1,0 мг, затем ингаляционное введение перфторана 1,0 мл. *Результаты*. По данным морфологического исследования в Гр. 1 (контроль) не было выявлено признаков повреждения структур легких. В Гр. 2 (ЛПС) были отмечены признаки ЛПС-индуцированного повреждения легких. В Гр. 3 (перфторан) спустя 3 ч. после ингаляционного введения перфторана в просвете бронхов обнаруживаются комплексы макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой (перфторофаги). В Гр. 4 ингаляционное введение перфторана оказывает цитопroteкторный эффект: степень выраженности морфологических изменений в легких, вызванных ЛПС, была значительно меньше после ингаляции перфторана по сравнению с Гр. 2. *Выводы*. В экспериментальной модели ЛПС-индуцированного повреждения легких показано, что ингаляция ЛПС приводит к повреждению альвеолярного и бронхиального эпителия, развитию интерстициального и альвеолярного отека, выраженной клеточной инфильтрации за счет лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов. В данной модели показано, что ингаляционное введение перфторана минимизирует повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, уменьшает выраженность интерстициального и альвеолярного отека. Это подтверждает данные клинических исследований и открывает возможности для использования ингаляции перфторана в реаниматологии.

The use of perfluorane for the cytoprotection of lung structures in gram-negative lung infections has been inadequately studied. *Objective*: to experimentally reveal the pattern of morphological changes in the lung during combined inhalation of lipopolysaccharide (LPS) and perfluorane that has cytoprotective properties. *Materials and methods*. The experiment was carried out on 35 outbred male albino rats weighing 320–350 g. The experimental animals were allocated to groups: 1) one-hour ventilation (controls) ($n=5$); 2) inhaled LPS 1.0 mg ($n=10$); 3) inhaled perfluorane 1.0 ml ($n=10$); 4) inhaled LPS 1.0 mg and then inhaled perfluorane 1.0 ml ($n=10$). *Results*. According to morphological findings, Group 1 (controls) was found to have no signs of lung structural changes. Group 2 (inhaled LPS) was noted to have signs of characteristic LPS-induced lung injury. Group 3 (inhaled perfluorane) showed complexes of macrophages with vacuolated cytoplasm (perfluorophages) in the bronchial lumen 3 hours after inhaled perfluorane administration. In Group 4, inhaled perfluorane exerted a cytoprotective effect: the degree of LPS-induced morphological changes in the lung was much lower than that in Group 2. *Conclusion*. The experimental model of LPS-induced lung injury indicated that LPS inhalation led to alveolar and bronchial epithelial damage, interstitial and alveolar edema, and obvious cell infiltration at the expense of lymphocytes, segmented leukocytes,

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

and macrophages. This model showed that inhaled perfluorane reduced the signs of alveolar and bronchial epithelial damage and the degree of interstitial and alveolar edema. This supports clinical findings and offers possibilities of using inhaled perfluorane in resuscitation. **Key words:** critical conditions, lipopolysaccharide-induced lung injuries, perfluorane, cytoprotection.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-6-13

Введение

Критические состояния осложняются инфекциями легких у 25–30% больных. Ассоциации грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumonia*) являются ведущими при нозокомиальных инфекциях легких. По данным нашего исследования [1–2], у 70–80% больных в посевах бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявляется *Pseudomonas aeruginosa*, у 70–90% — *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*, у 30–40% — *Klebsiella pneumonia*. Ведущее звено патогенеза грамотрицательных инфекций — липополисахарид (ЛПС). Летальность при грамотрицательных инфекциях легких достигает 70% [3]. Острый респираторный дистресс-синдром осложняется нозокомиальной пневмонией у 34–60% больных, а тяжелые нозокомиальные пневмонии в 12–33% — острым респираторным дистресс-синдромом, что увеличивает летальность до 80% [4].

Перфторан обладает доказанными цитопротекторными эффектами [5, 6]. В то же время, использование перфторана с целью цитопротекции легких при грамотрицательных инфекциях легких и их осложнениях изучено недостаточно.

Цель исследования — выявить в эксперименте характер морфологических изменений в легких при сочетанном ингаляционном воздействии ЛПС и перфторана, обладающего цитопротекторными свойствами.

Материал и методы

Протокол экспериментального исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского. Эксперимент был выполнен на 48 белых беспородных крысах-самцах массой 320–350 г. (вес животных не различался между группами). Общую анестезию проводили хлоралгидратом (15–20 мг/кг, внутривенно, однократно). Далее выполняли интубацию трахеи трубкой 2,5 мм диаметром и осуществляли искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом «TSE Animal Respirator Process Control O2-25» (Technical Scientific Equipment, Германия). ИВЛ проводили в контролируемом по объему режиме: дыхательный объем 2 мл (6 мл/кг массы животного), частота дыханий 40 в минуту. Пиковое давление в дыхательных путях составляло при этом 13–15 см водн. ст.

Экспериментальные животные были распределены на следующие группы:

- группа 1 (Гр. 1, $n=12$) — контрольная (наркоз, ИВЛ в течение 1 ч., пробуждение животных, экстубация и транспортировка в виварий). Выведение животных данной группы из эксперимента осуществлялось путем декапитации под наркозом через 3 ч. ($n=6$) и 24 ч. ($n=6$);
- группа 2 (Гр. 2, $n=12$) — наркоз, ИВЛ, ингаляционное введение ЛПС в дозе 1,0 мг в течение 15 мин., далее ИВЛ в течение 1 ч., пробуждение животных, экстубация и транспортировка в виварий. Выведение животных данной группы

Introduction

Critical states are complicated by pulmonary infections in 25–30% of patients. Associations of critical illness with gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumonia*) are leading in nosocomial pulmonary infections. According to our studies [1–2], in bronchoalveolar lavage fluid *Pseudomonas aeruginosa* is detected in 70–80%, *Acinetobacter baumannii* / *calcoaceticus* in 70–90%, *Klebsiella pneumonia* — in 30–40% of patients. The leading link in the pathogenesis of gram-negative infections is lipopolysaccharide (LPS). The mortality in gram-negative pulmonary infections is close to 70% [3]. Acute respiratory distress syndrome is complicated by nosocomial pneumonia in 34–60% of patients, and severe nosocomial pneumonia is complicated by the acute respiratory distress syndrome in 12–33% of patients that increases the mortality up to 80% [4].

Perfluorane derivative, the Perftoran, has proved cytoprotective effects [5, 6]. However, cytoprotection of lung tissues in gram-negative pneumonia and its complications has been poorly studied.

The aim of the study was to investigate the morphological alterations in lungs following inhaled administration of LPS and perftoran in a rat model of LPS-induced damage.

Materials and Methods

The experimental protocol was approved by the Local ethical committee of the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology. The experiment was done on 48 outbred male rats, weight 320–350 g (no differences in weight between the groups). General anesthesia was induced by chloralhydrate 15–20 mg/kg intraperitoneally as a single bolus. The trachea was intubated with a 2.5 mm tube and mechanical ventilation (MV) started («TSE Animal Respirator Process Control O2-25», Technical Scientific Equipment, Germany). Ventilation was volume-controlled with a 2 ml tidal volume (6 ml/kg per body weight), respiratory rate 40/min, peak airway pressure — 13–15 water cm.

Experimental animals were split into 4 groups:

- group 1 ($n=12$) — controls (narcosis, MV for 1 h, awakening, extubation, transportation to the animal facility). Animals were executed by decapitation 3 ($n=6$) and 24 hrs. ($n=6$) after that.
- group 2 ($n=12$) — narcosis, MV, inhaled LPS 1.0 mg within 15 mins, then MV for 1 h, awakening, extubation, transportation to the animal facility. Animals were executed by decapitation 3 ($n=6$) and 24 hrs. ($n=6$) after that.
- group 3 ($n=12$) — narcosis, MV, inhaled perftoran 1.0 ml within 15 mins, then MV for 1 h, awakening, extubation, transportation to the animal facility. Animals were executed by decapitation 3 ($n=6$) and 24 hrs. ($n=6$) after that.
- group 4 ($n=12$) — narcosis, MV, inhaled LPS 1.0 mg within 15 mins, then inhaled perftoran 1.0 ml within 15 mins, then MV for 1 h, awakening, extubation, transportation to vivarium. Animals were executed by decapitation 3 ($n=6$) and 24 hrs. ($n=6$) after that.

Escherichia coli LPS was used in this experiment (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany) and perftoran (company «Perftoran», Russia). Perftoran and LPS were administered via the

Mechanisms of the development of critical illness

из эксперимента осуществлялось путем декапитации под наркозом через 3 ч. ($n=6$) и 24 ч. ($n=6$);

- группа 3 (Гр. 3, $n=12$) — наркоз, ИВЛ, ингаляционное введение перфторана в дозе 1,0 мл в течение 15 мин., далее ИВЛ в течение 1 ч., пробуждение животных, экстубация и транспортировка в виварий. Выведение животных данной группы из эксперимента осуществлялось путем декапитации под наркозом через 3 ч. ($n=6$) и 24 ч. ($n=6$);

- группа 4 (Гр. 4, $n=12$) — наркоз, ИВЛ, ингаляционное введение ЛПС в дозе 1,0 мг в течение 15 мин. и затем перфторана в дозе 1,0 мл в течение 15 мин., далее ИВЛ в течение 1 ч., пробуждение животных, экстубация и транспортировка в виварий. Выведение животных данной группы из эксперимента осуществлялось путем декапитации под наркозом через 3 ч. ($n=6$) и 24 ч. ($n=6$).

В исследовании использовал ЛПС *Escherichia coli* (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Германия) и перфторан (НПФ «Перфторан»). Введение ЛПС и перфторана проводили при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия) в соответствии с инструкциями производителя. Небулайзер размещали в инспираторном шланге дыхательного контура, на расстоянии 10 см от эндотрахеальной трубки.

После декапитации у всех крыс проводился забор легких для гистологического исследования. Кусочки легких фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина, заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для анализа морфологических изменений использовали микроскоп OLYMPUS BX41 и программу анализа изображения IMAGE SCOPE.

Морфологические изменения в легких (интерстициальный отек, кровоизлияния (периваскулярных и альвеолярных), ателектазы и дистелектазы, нарушения микроциркуляции (стазы и агрегация эритроцитов), слушивание бронхиального и альвеолярного эпителия, степень выраженности клеточной реакции, наличие перфторофогов) оценивали непараметрическими методами (критерий χ^2). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным морфологического исследования в Гр. 1 (контроль) не было выявлено признаков повреждения структур легких. Просветы альвеол и бронхов свободны, не обнаружено признаков повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия. Расстройства кровообращения, интерстициальный и альвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы отсутствовали. Морфологические изменения в легких в данной группе достоверно отличались от изменений в остальных группах ($p=0,0001$). Таким образом, в данной серии экспериментов патологических изменений в легких выявлено не было.

В Гр. 2 (ингаляционное введение ЛПС) были отмечены признаки ЛПС-индуцированного повреждения легких через 3 ч. и 24 ч. после ингаляции ЛПС. Через 3 ч. после ингаляции ЛПС отмечается периапериартериальный и перивенулярный отек, периваскулярные и альвеолярные кровоизлияния (рис. 1), расширение лимфатических сосудов. Многие альвеолы расправлены, в то же время обнаруживаются очаговые дистелектазы. В просвете альвеол встречаются клетки слущенного альвеолярного эпителия и макрофаги. Альвеолярные ходы расширены. В просветах бронхов обнаруживаются сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, в небольшом

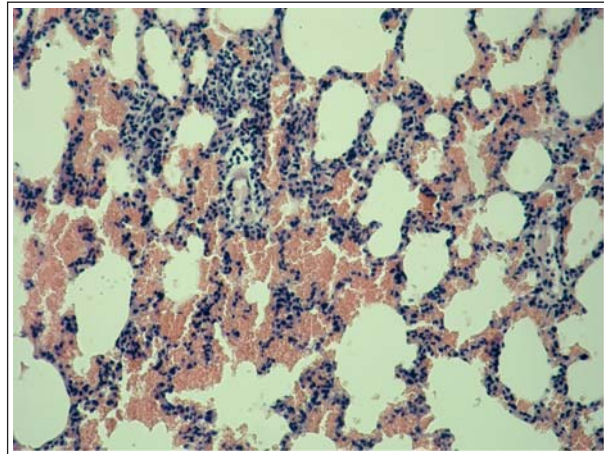


Рис. 1. Альвеолярные кровоизлияния через 3 ч. после ингаляции липополисахарида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

Fig. 1. Alveolar hemorrhages three hrs after lypopolysaccharide inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 200$.

«Aeroneb Pro» nebulizer (Aeroneb, Ireland) according to the manufacturer's instructions. Nebulizer was put into the inspiratory limb of the circuit at a 10-cm distance from the endotracheal tube.

Lung tissue specimens for histological examination were withdrawn after the decapitation of animals, fixed in neutral 10% formalin and embedded into paraffin. Histological slices were stained by hematoxyline and eosine. OLYMPUS BX41 microscope and IMAGE SCOPE software were used for morphometry.

Morphological alterations in the lungs (interstitial edema, perivascular and alveolar hemorrhages, atelectases and dystelectases, microcirculatory disturbances (red blood cells stasis and aggregation), desquamation of bronchial and alveolar epithelium, cellular response, macrophages harvested the perftoran nanoparticles — perfluorophages) were assessed by nonparametric method (χ^2 criterion). Differences were considered statistically significant when $p<0,05$.

Results and Discussion

There were no signs of pulmonary damage in group 1 (controls). The lumen of alveoli and bronchi was free, there were no signs of alveolar or bronchial epithelium damage, no circulatory disturbances, interstitial or pulmonary edema, atelectases or dystelectases. Morphological alterations on this group significantly differed from the other groups ($p=0,0001$). Therefore there were no pathological changes in these groups of animals.

In group 2 (inhaled LPS) signs of LPS-induced lung injury in 3 and 24 hours after LPS inhalation became evident. Three hours after LPS inhalation periaapariarterial and perivenular edema, perivascular hemorrhages, dilated lymphatic vessels were detected (Fig. 1). Many alveoli were free, but some dystelectases were seen. Desquamated alveolar epithelium and macrophages were seen in some alveoli. Alveolar ducts were dilated. Neutrophils, lymphocytes and some macrophages, desquamated epithelial cells, apoptotic bodies were accumulated in bronchial lumen. Inter-alveolar septi were infiltrated by lymphocytes, neutrophils and macrophages. Lymphocytes, neutrophils and macrophages were also detected in peribronchial and perivascular connective tissue.

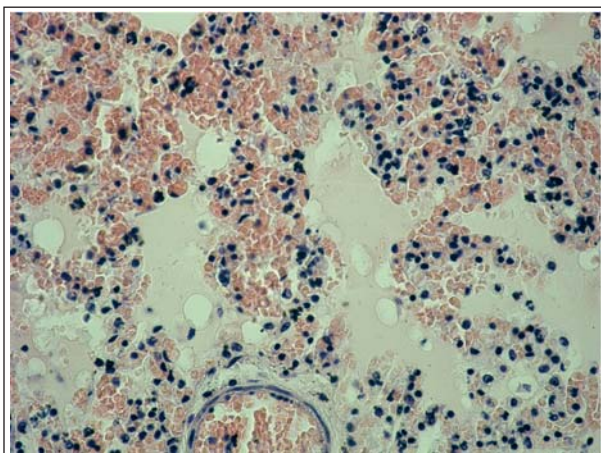


Рис. 2. Альвеолярный отек, полнокровие капилляров, альвеолярные кровоизлияния через 24 ч. после ингаляции липополисахарида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.
Fig. 2. Alveolar edema, capillary plethra, alveolar hemorrhages 24 hours after lipopolysaccharide inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 400$.

количестве макрофаги, слущенные эпителиальные клетки, апоптотические тельца. Межальвеолярные перегородки инфильтрированы лимфоцитами, небольшим количеством сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов. В перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани также выявляются лимфоциты, сегментоядерные лейкоциты и макрофаги.

Через 24 ч. после ингаляции ЛПС (рис. 2) обнаруживается альвеолярный отек. Нарастает инфильтрация межальвеолярных перегородок сегментоядерными лейкоцитами, что приводит к утолщению межальвеолярных перегородок и уменьшению просвета альвеол. Обнаруживаются очаговые ателектазы и дистелектазы. В просвете бронхов отмечаются скопления сегментоядерных лейкоцитов и небольшого количества макрофагов.

В Гр. 3 (ингаляционное ведение перфторана) спустя 3 ч. после ингаляционного введения перфторана в просвете бронхов обнаруживаются комплексы макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой (перфторофаги). В формировании таких комплексов принимает участие до 30 макрофагов. В альвеолах встречаются небольшие скопления и единичные перфторофаги (рис. 3). Альвеолы расправлены, некоторые межальвеолярные перегородки утолщены за счет инфильтрации лимфоцитами с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Просветы бронхов и бронхиол свободны. Признаки повреждения бронхиального эпителия отсутствуют.

Через 24 ч. альвеолы расправлены, свободны, в просветах бронхиол обнаруживаются перфторофаги и небольшое количество сегментоядерных лейкоцитов. К фолликулярному эпителию прилежат скопления лимфоцитов, с небольшим числом перфторофагов и сегментоядерных лейкоцитов. Миграция клеток, по всей видимости, осуществляется между клетками фолликулярного эпителия и в области контакта фолликулярного и мерцательного эпителия. Отдельные межальвео-

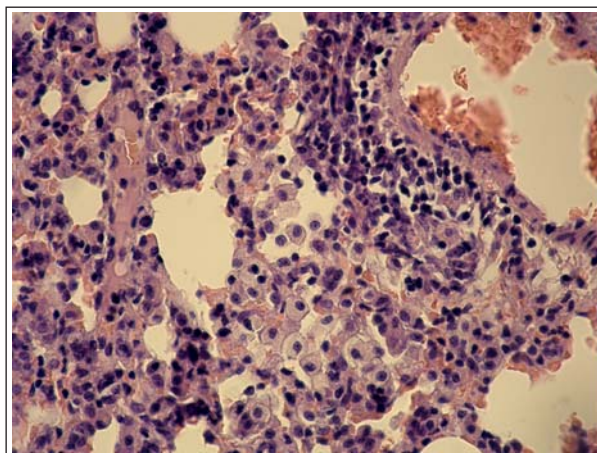


Рис. 3. Перфторофаги в просвете альвеол через 3 ч. после ингаляции перфторана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 3. Perfluorophages in alveolar lumen three hours after perfltoran inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 400$.

Twenty four hours after the LPS inhalation (Fig. 2) the alveolar edema was detected, infiltration of interalveolar septi by neutrophils and thickening of them with a decrease of alveolar lumen were seen. Focal atelectases and dystelectases were observed, as well as accumulation of neutrophils and some macrophages in the bronchial lumen.

In group 3 (inhaled perfltoran), three hours after inhalation of perfltoran macrophages with vacuolized cytoplasm (perfluorophages) were detected. These complexes were comprised of up to 30 macrophages (Fig. 3). Alevoli were dilated, some interalveolar septi were thickened due to cellular infiltration with lymphocytes and neutrophils. Brochial and bronchiolar lumens remained free. No signs of bronchial epithelium damage were observed.

After 24 hours after the end of experiment the alveoli remained free, dilated, perfluorophages and some neutrophils were detected in bronchiolar lumens. Complexes of lymphocytes with some perfluorophages were adjacent to follicular epithelium. Migrating cells apparently accumulated between the cells of the follicular epithelium and within the contact area of follicular and ciliated epithelium. Separate interalveolar septi were thickened due to cellular infiltration.

Morphological changes in the lungs in group 3 (evaluated at 3 and 24 hours after the administration of perfltoran) differed significantly from changes in group 2 (inhalational administration of LPS), i.e. there was a lower incidence of interstitial edema, hemorrhage (perivascular and alveolar), atelectases and dystelectases, less pronounced microcirculation disturbances (stasis and aggregation of red blood cells), and the severity of bronchial and alveolar epithelium desquamation ($p=0,0001$). There were no significant differences between the groups in the severity of cell reaction. In group 3 perfluorophages were observed in bronchi and alveoli ($p=0,0001$).

In a Group 4 (combined inhalational administration of LPS and perfltoran), in three hours after the end of experiment alveoli were mostly free and dilated. In

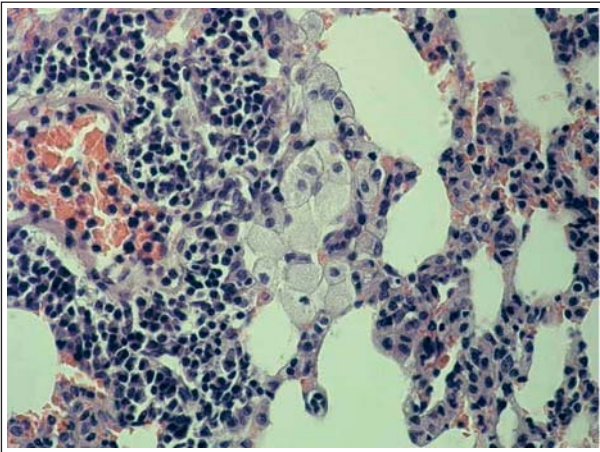


Рис. 4. Перфторофаги через 3 ч. после ингаляции липополисахарида и перфторана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 4. The perfluorophages three hours after lypopolysaccharide and perftoran inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 400$.

лярные перегородки утолщены за счет увеличения содержания лимфоидных клеток и в меньшем количестве сегментоядерных лейкоцитов.

Морфологические изменения в легких в группе 3 (оценены через 3 и 24 ч. после введения Перфторана) достоверно отличались от изменений в группе 2 (ингаляционное введение ЛПС): была меньшей частота выявления интерстициального отека, кровоизлияний (периваскулярных и альвеолярных), ателектазов и дистелектазов, были менее выражены нарушения микроциркуляции (стазы и агрегация эритроцитов) и степень выраженности слипания бронхиального и альвеолярного эпителия ($p=0,0001$). Не было выявлено достоверных различий между группами по степени выраженности клеточной реакции. В группе 3 закономерно были выявлены перфторофаги в просветах бронхов и альвеол ($p=0,0001$).

В Гр. 4 (сочетанное ингаляционное введение ЛПС и перфторана) через 3 ч. от начала эксперимента альвеолы в большинстве своем расправлены, воздушны. В части альвеол обнаруживаются макрофаги с вакуолизированной цитоплазмой, которые располагаются одиночно или небольшими группами (рис. 4). В межальвеолярных перегородках выявляются сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги. Выявляются очаговые дистелектазы. Просветы крупных бронхов и бронхиол свободны, в некоторых из них в небольшом количестве содержатся сегментоядерные лейкоциты и единичные макрофаги. В венулах отмечается краевое расположение сегментоядерных лейкоцитов. Выявляется периартериальный отек, в отечной жидкости скопления сегментоядерных лейкоцитов.

Через 24 ч. в просвете крупных бронхов выявляются скопления сегментоядерных лейкоцитов и крупных макрофагов с мелковакуолизированной цитоплазмой (перфторофаги). Многие межальвеолярные перегородки утолщены за счет повышенного содержания клеток (рис. 5). В слизистой оболочке бронхов много бокаловидных клеток. В просветах альвеол еди-

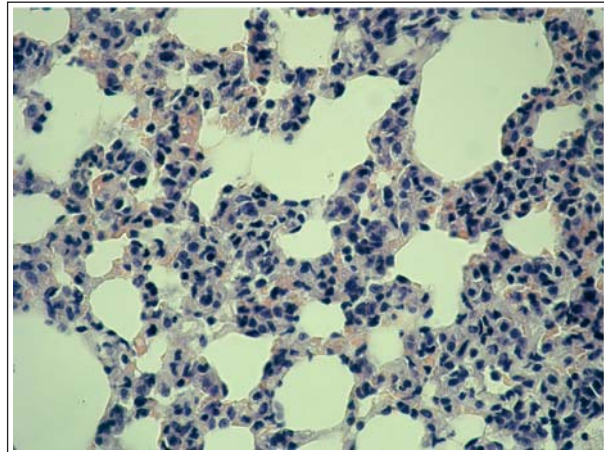


Рис. 5. Утолщение межальвеолярных перегородок, клеточная реакция через 24 ч. после ингаляции липополисахарида и перфторана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 5. Thickening of interalveolar septi, cellular response 24 hours after lypopolysaccharide and perftoran inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 400$.

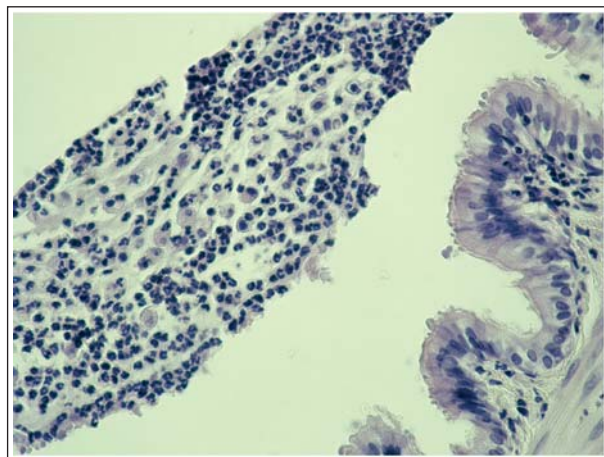


Рис. 6. Перфторофаги и сегментоядерные лейкоциты в просвете бронха через 24 ч. после ингаляции липополисахарида и перфторана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 6. Perfluorophages and neutrophils in bronchial lumen 24 hours. after lypopolysaccharide and perftoran inhalation. Hematoxyline and eosine. $\times 400$.

some alveolar macrophages the cytoplasm was vacuolized, the vacuoles were separate or organized in groups (Fig. 4). In the interalveolar septi the accumulations of neutrophils, lymphocytes and macrophages were detected. Lumens of the large bronchi and bronchioli were free, some of them contained a small amount of neutrophils and macrophages. In venules a marked boundary location of neutrophils was seen. Periarterially edema and neutrophils was detected.

24 hours after the end of experiment complexes of neutrophils and large macrophages with small-vacuolized cytoplasm (perfluorophages) were detected in large bronchi. Inter-alveolar septi were thickened due to cellular infiltration (Fig. 5). Many goblet cells were seen in bronchial mucus layer. Separate perfluorophages were seen in alveolar lumens (Fig. 6). Edematous fluid with lymphocytes, macrophages and some neutrophils was detected in

ничные перфторофаги. В просветах бронхов обнаруживаются перфторофаги и сегментоядерные лейкоциты (рис. 6). В периартериальной соединительной ткани (единичные артерии) содержится отечная жидкость, в которой видны лимфоциты, макрофаги, в небольшом количестве сегментоядерные лейкоциты. Просветы бронхов и бронхиол свободны.

Морфологические изменения в легких в данной группе (через 24 ч. после введения перфторана) не отличались от изменений в группе 3 (ингаляционное введение перфторана) и достоверно отличались от изменений в группе 2 по указанным выше признакам (ингаляционное введение ЛПС) ($p=0,0001$).

Центральным звеном патогенеза грамотрицательных инфекций является действие фрагментов оболочки грамотрицательных бактерий, по химической структуре относящихся к липополисахаридам (ЛПС). Термин «эндотоксин» впервые появился в литературе в 1892 году по отношению к термостабильному компоненту лизата грамотрицательных бактерий [7]. Липополисахарид составляет около 75% наружной мембраны грамотрицательных бактерий и состоит из гидрофобного липида А и полисахаридного О-антигена. Липополисахарид в крови транспортируется в связи с ЛПС-связывающим протеином. Липидная часть ЛПС распознается клетками врожденного иммунитета посредством Toll-подобными рецепторами 4 типа, после чего происходит активация внутриклеточного ядерного фактора κB (NF κB) и синтез цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-1 β , ФНО- α). Ингаляционное введение ЛПС сопровождается значительным усилением синтеза ФНО- α альвеолоцитами 2 типа. Кроме того, липид А ЛПС вызывает повреждение эндотелиоцитов посредством стимуляции выработки цитокинов и ростового фактора, которые приводят к апоптозу эндотелиоцитов. Во многих исследованиях показано, что экспериментальное ингаляционное введение ЛПС сопровождается развитием признаков острого респираторного дистресс-синдрома с выраженной клеточной реакцией на территории легких [7, 8]. Использование в эксперименте препарата силвестат (блокатор эластазы нейтрофилов) способствует уменьшению выраженности повреждения легких после ингаляции ЛПС [9].

Ингаляционное введение перфторана оказывает цитопротекторный эффект: степень выраженности морфологических изменений в легких, вызванных ЛПС, была значительно меньше после ингаляции перфторана по сравнению с Гр. 2 (ингаляция ЛПС без перфторана). Нам не удалось найти в доступной литературе аналогичных по дизайну и используемым веществам (перфторан) экспериментальных исследований. Было показано, что внутривенное введение перфторуглеродной эмульсии до ингаляции ЛПС обладает цитопротекторным действием на структуры легких [8], а ингаляция перфторуглерода способствует увеличению индекса оксигенации, статического комплайенса и дыхательного объема при повреждении легких, вызванном детергентом [10, 11]. Полученные нами экспериментальные дан-

periarterial connective tissue. Bronchial and bronchiolar lumens were free.

Morphological changes in this group did not differ from those in group 3, but were significantly different from those in a group 2 ($p=0,0001$).

The central part of the pathogenesis of gram-negative infections is the action of lipopolysaccharide (LPS) on the cells. The term «endotoxin» first appeared in the scientific literature in 1892 in relation to a thermostable negative bacteria lysate component [7]. Lipopolysaccharide composes about 75% of the outer membrane of gram-negative bacteria and consist of a hydrophobic lipid A and O-polysaccharide antigen. Lipopolysaccharide is transported in the blood in connection with the LPS-binding protein. The lipid part of the LPS is recognized by the innate immune cells, Toll-like receptor type 4 (TLR4), which mediate signaling process to activate the proinflammatory transcription factor NF κB , initiating the production of cascade of inflammatory cytokines (IL-8, IL-6, IL-1, IL-12, IL-1 β , TNF- α). Inhalational administration of LPS is accompanied by a significant increase in the synthesis of TNF- α by alveolocytes. Moreover, lipid A, the LPS component, causes endothelial damage by stimulating production of cytokines and growth factors, which leads to apoptosis of endothelial cells. Experimental inhalational administration of LPS is accompanied by the development of acute respiratory distress syndrome with a significant cellular reaction in lungs [7, 8]. Use of an experimental drug silvestat (blocker of the neutrophil elastase) reduces the severity of lung damage after LPS inhalation [9].

In present study, the inhalational administration of perftoran resulted in cytoprotective effects: the severity of morphological changes in the lungs caused by LPS was significantly lower after the inhalation of perftoran compared to animals received only LPS without perftoran (group 2). To our knowledge, this was the first morphological analysis of lungs following the inhalational use of perfluorocarbon derivative in experimental model of sepsis. Earlier papers reported the cytoprotective effects on lungs of the intravenous administration of perfluorocarbon emulsion [8], whereas the inhalation of perfluorocarbons increased the oxygenation index, static respiratory compliance and tidal volume in the lung injury caused by detergent [10, 11]. Our experimental data are in compliance with the results of several clinical studies that demonstrated the efficacy of endobronchial administration of perftoran in improving gas exchange parameters and the functional conditions of the lungs. Thus, the administration of the endobronchial perftoran was more effective in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct damaging factors. In this group the treatment increased the oxygenation index to 34.6% compared to 17.8% in control (no perftoran), whereas the decrease of pulmonary shunt fraction was 23.3% vs. 14.3% in control. The efficacy of perftoran is presumably results from its cytoprotective effects and improvements of lung biomechanics. Definitely the less pronounced effect of endobronchial perftoran in acute respiratory distress syndrome caused by indirect

ные подтверждаются результатами ряда клинических исследований, в которых была показана эффективность эндобронхиального перфторана в отношении улучшения показателей газообмена и функционального состояния легких. В клиническом исследовании было впервые показано, что эндобронхиальное введение перфторана более эффективно у больных ОРДС, вызванным прямыми повреждающими факторами: в данной группе прирост индекса оксигенации составил 34,6% (против 17,8%), снижение фракции внутрилегочного шунтирования 23,3% (против 14,3%). Эффективность перфторана при эндобронхиальном введении связана, вероятно, с его цитопротективными эффектами и улучшение легочной биомеханики. Очевидно, что меньшая клиническая эффективность эндобронхиального перфторана при ОРДС, вызванном непрямыми повреждающими факторами, связана с плохим его проникновением в поврежденные зоны легких [5, 12].

Механизмы цитопротекторного действия перфторуглеродов на структуры легких остаются дискуссионными. Известно, что перфторуглероды ингибируют синтез ФНО- α в нейтрофилах [13], моноцитах [14] и альвеолярных макрофагах [15–17], снижают экспрессию межклеточной молекулы адгезии 1 типа на эндотелиоцитах, что угнетает миграцию нейтрофилов [18]. Также предполагают, что перфторуглероды могут формировать барьер вокруг клеток иммунной системы, препятствующий межклеточным взаимодействиям [19–20]. Необходимо отметить, что вышеперечисленные исследования были выполнены с использованием перфторуглеродных эмульсий, отличных по составу от перфторана.

Выводы

Таким образом, в экспериментальной модели ЛПС-индуцированного повреждения легких показано, что ингаляция ЛПС приводит к повреждению альвеолярного и бронхиального эпителия, развитию интерстициального и альвеолярного отека, выраженной

damaging factors was associated with its poor penetration into lung areas [5, 12].

Cytoprotective mechanisms of action of perfluorocarbons on lung structure remain debatable. It is known that perfluorocarbons inhibit the synthesis of TNF- α in neutrophils [13], monocytes [14] and alveolar macrophages [15–17], reduce the expression of the intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1) on endothelial cells, which inhibits the migration of neutrophils [18]. It is also suggested that perfluorocarbons may form a barrier around the cells of the immune system preventing cell-cell interactions [19–20]. It should be noted that the abovementioned studies were performed using perfluorocarbon emulsions differing in composition from perftoran.

Conclusion

This experimental model of LPS-induces lung injury confirmed that LPS causes damage of alveolar and bronchial epithelium, results in development of interstitial and alveolar edema, induces extensive cellular response through accumulating the lymphocytes, neutrophils and macrophages within the lung tissue. This study demonstrates that inhaled perftoran decreases pulmonary alveolar and bronchial epithelium damage and decreases the degree of pulmonary edema. This data confirm clinical investigations of perftoran and provide the way to a broader implementation of inhaled perftoran in intensive care medicine.

клеточной инфильтрации за счет лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов. В данной модели показано, что ингаляционное введение перфторана минимизирует повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, уменьшает выраженность интерстициального и альвеолярного отека. Это подтверждает данные клинических исследований и открывает возможности для ингаляционного применения перфторана в реаниматологии.

Литература

1. 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>
2. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Булава Г.В., Дорфман А.Г., Зайнутдинов З.М., Скулачев М.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Сергеев А.А., Шпитонков М.И., Мальцев Г.Ю. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 23–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-23-30>
3. Яковлев А.Ю., Гуцина Н.Н., Ниязатов 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): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
4. Мороз В.В., Голубев А.М., Марченков Ю.В., Власенко А.В., Кузовлев А.Н. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. Методические рекомендации. М.: НИИОР РАМН; 2011.
5. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>

References

1. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfactantnyi 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.]
2. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Bulava G.V., Dorfman A.G., Zainutdinov Z.M., Skulachev M.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Sergeyev A.A., Shpitonkov M.I., Maltsev G.Yu. Okislitelnyi distress u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress in patients with polytrauma. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 23–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-23-30>. [In Russ.]
3. Yakovlev A.Yu., Gushchina N.N., Niyazmatov A.A., Zaitsev R.M., Golubtsova E.Yu., Ryabikova M.A. Rannaya otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii nozokomialnoi pnevmonii putem kolichestvennogo opredeleniya lipopolisakharida. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early evaluation of the efficiency of antibiotic therapy for nosocomial pneumonia by quantifying lipopolysaccharide. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Golubev A.M., Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Kuzovlev A.N. Diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri nozoko-

6. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-5>
7. Sender V., Stamme C. Lung cell-specific modulation of LPS-induced TLR4 receptor and adaptor localization. *Commun. Integr. Biol.* 2014; 7: e29053. <http://dx.doi.org/10.4161/cib.29053>. PMID: 25136402
8. Hou S., Ding H., Ly Q., Yin X., Song J., Landen N.X., Fan H. Therapeutic effect of intravenous infusion of perfluorocarbon emulsion on LPS-induced acute lung injury. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87826. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087826>. PMID: 24489970
9. Yuan Q., Jiang Y.W., Fang Q.H. Improving effect of Sivelestat on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *APMIS*. 2014; 122 (9): 810–817. <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12222>. PMID: 24484066
10. Zhao X.W., Zhang J.P., Wang X.G., Ma H.J., Xie J.H., Liu Y.N. Effects of aerosolized perfluorocarbon on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in a swine model of acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2006; 29 (2): 104–108. PMID: 16677452
11. Wang X., Zhang J., Li X., Liu Y., Yang H., Zhao X., Xie L., Yin L. Sustained improvement of gas exchange and lung mechanics by vaporized perfluorocarbon inhalation in piglet acute lung injury model. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (2): 160–166. <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12053>. PMID: 24028088
12. Мороз В.В., Остапенко Д.А., Власенко А.В., Осипов П.Ю., Герасимов Л.В. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-2-5-11>
13. Nakstad B., Wolfson M.R., Shaffer T.H., Kähler H., Lindemann R., Fugelseth D., Lyberg T. Perfluorochemical liquids modulate cell-mediated inflammatory responses. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (9): 1731–1737. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200109000-00013>. PMID: 11546973
14. Koch T., Ragaller M., Haufe M., Hofer A., Grosser M., Albrecht D.M., Kotzsch M., Luther T. Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages. *Anesthesiology*. 2001; 94 (1): 101–109. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200101000-00020>. PMID: 11135729
15. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Wiedemann H.P. Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (12): 2045–2047. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199712000-00023>. PMID: 9403756
16. Gale S.C., Gorman G.D., Copeland J.G., McDonagh P.F. Perflubron emulsion prevents PMN activation and improves myocardial functional recovery after cold ischemia and reperfusion. *J. Surg. Res.* 2007; 138 (1): 135–140. PMID: 17173933
17. Chang H., Kuo F.C., Lai Y.S., Chou T.C. Inhibition of inflammatory responses by FC-77, a perfluorochemical, in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 macrophages. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (7): 977–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2652-y>. PMID: 15931525
18. Woods C.M., Neslund G., Kornbrust E., Flaim S.F. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells *in vitro*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278 (5): L1008–L1017. PMID: 10781432
19. Baba A., Kim Y.K., Zhang H., Liu M., Slutsky A.S. Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells *in vitro*. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (4): 1113–1118. PMID: 10809292
20. Schoof E., von der Hardt K., Kandler M.A., Abendroth F., Papadopoulos T., Rascher W., Dötsch J. Aerosolized perfluorocarbon reduces adhesion molecule gene expression and neutrophil sequestration in acute respiratory distress. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 457 (2–3): 195–200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02665-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02665-1). PMID: 12464366
21. mialnoi pnevmonii. Metodicheskie rekomendatsii. [Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. Guidelines]. Moscow: NIIOR RAMN; 2011. [In Russ.]
22. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Poloznikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii tyazhelei 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.]
23. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Narusheniya nanostrukturny membran eritrotsitov pri ostroi krovopote i ikh korrektsiya perftoruglerodnoi emulsiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction with perfluorocarbon emulsion. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-5>. [In Russ.]
24. Sender V., Stamme C. Lung cell-specific modulation of LPS-induced TLR4 receptor and adaptor localization. *Commun. Integr. Biol.* 2014; 7: e29053. <http://dx.doi.org/10.4161/cib.29053>. PMID: 25136402
25. Hou S., Ding H., Ly Q., Yin X., Song J., Landen N.X., Fan H. Therapeutic effect of intravenous infusion of perfluorocarbon emulsion on LPS-induced acute lung injury. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87826. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087826>. PMID: 24489970
26. Yuan Q., Jiang Y.W., Fang Q.H. Improving effect of Sivelestat on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *APMIS*. 2014; 122 (9): 810–817. <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12222>. PMID: 24484066
27. Zhao X.W., Zhang J.P., Wang X.G., Ma H.J., Xie J.H., Liu Y.N. Effects of aerosolized perfluorocarbon on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in a swine model of acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2006; 29 (2): 104–108. PMID: 16677452
28. Wang X., Zhang J., Li X., Liu Y., Yang H., Zhao X., Xie L., Yin L. Sustained improvement of gas exchange and lung mechanics by vaporized perfluorocarbon inhalation in piglet acute lung injury model. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (2): 160–166. <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12053>. PMID: 24028088
29. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Vlasenko A.V., Osipov P.Yu., Gerasimov L.V. Endotrachealnoe primenenie perftorana v usloviyakh IVL u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Endotracheal use of perfluorane in patients with acute respiratory distress syndrome under artificial ventilation. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-2-5-11>. [In Russ.]
30. Nakstad B., Wolfson M.R., Shaffer T.H., Kähler H., Lindemann R., Fugelseth D., Lyberg T. Perfluorochemical liquids modulate cell-mediated inflammatory responses. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (9): 1731–1737. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200109000-00013>. PMID: 11546973
31. Koch T., Ragaller M., Haufe M., Hofer A., Grosser M., Albrecht D.M., Kotzsch M., Luther T. Perfluorohexane attenuates proinflammatory and procoagulatory response of activated monocytes and alveolar macrophages. *Anesthesiology*. 2001; 94 (1): 101–109. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200101000-00020>. PMID: 11135729
32. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Wiedemann H.P. Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (12): 2045–2047. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199712000-00023>. PMID: 9403756
33. Gale S.C., Gorman G.D., Copeland J.G., McDonagh P.F. Perflubron emulsion prevents PMN activation and improves myocardial functional recovery after cold ischemia and reperfusion. *J. Surg. Res.* 2007; 138 (1): 135–140. PMID: 17173933
34. Chang H., Kuo F.C., Lai Y.S., Chou T.C. Inhibition of inflammatory responses by FC-77, a perfluorochemical, in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 macrophages. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (7): 977–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2652-y>. PMID: 15931525
35. Woods C.M., Neslund G., Kornbrust E., Flaim S.F. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells *in vitro*. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278 (5): L1008–L1017. PMID: 10781432
36. Baba A., Kim Y.K., Zhang H., Liu M., Slutsky A.S. Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells *in vitro*. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (4): 1113–1118. PMID: 10809292
37. Schoof E., von der Hardt K., Kandler M.A., Abendroth F., Papadopoulos T., Rascher W., Dötsch J. Aerosolized perfluorocarbon reduces adhesion molecule gene expression and neutrophil sequestration in acute respiratory distress. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 457 (2–3): 195–200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02665-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02665-1). PMID: 12464366

Поступила 18.08.14

Submitted 18.08.14

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПОСЛЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

П. А. Ермолаев, Т. П. Храмых, Л. О. Барская

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия
644043, г. Омск, ул. Ленина, д.12

Systemic Hemodynamic Changes after Maximally Allowable Liver Resection in Rats

P. A. Ermolaev, T. P. Kramykh, L. O. Barskaya

Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia
12, Lenin St., Omsk 644043

Цель работы — выявить в эксперименте возможные изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени с определением сроков их формирования в раннем послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** В эксперименте на 22 беспородных белых крысах-самцах регистрировали электрокардиограмму, давление крови в левой сонной артерии прямым методом, интегральную реограмму и ее первую производную по методике тетраполярной реографии Ш. И. Исмаилова и соавт. в модификации В. В. Карпицкого и соавт. через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 3, 7 суток после предельно допустимой резекции печени. Рассчитывали ударный объем, среднее артериальное давление, минутный объем сердца, удельное периферическое сопротивление сосудов. Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA. **Результаты.** Начиная с 1-го часа послеоперационного периода, развивается и сохраняется в течение 1-х суток синдром низкого сердечного выброса, в основе которого лежит значительное снижение величины ударного объема, дополнительный вклад вносит наблюдающаяся на протяжении 1-х суток умеренная брадикардия. На 3-и сутки после операции показатели гемодинамики не отличались от исходных. К 7-м суткам наблюдения кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда на фоне умеренной тахикардии и умеренного снижения УПСС. **Заключение.** Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным минутным объемом сердца, является 1 час после операции. Отличительными чертами течения синдрома низкого сердечного выброса после предельно допустимой резекции печени является его обратимый характер и рефлекторная брадикардия в 1-е сутки после операции. К 7-м суткам кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда вследствие тенденции к тахикардии. **Ключевые слова:** предельно допустимая резекция печени, тетраполярная реография, крысы.

Objective: to experimentally reveal possible systemic hemodynamic changes after maximally allowable liver resection, by determining the time of their formation in the early postoperative period. **Materials and methods.** The experiments on 22 outbred male albino rats recorded an electrocardiogram, left carotid blood pressure by a direct method, an integral rheogram and its first derivative by the tetrapolar rheographic procedure developed by Sh. I. Ismailov et al. and modified by V. V. Karpitsky et al. 1, 3, 6, and 12 hours and 1, 3, and 7 days after maximally allowable liver resection. Stroke volume, mean blood pressure, cardiac output, and specific peripheral vascular resistance (SPVR) were calculated. Blood loss was estimated by the gravimetric method. The significance of differences was defined by Friedman ANOVA. **Results.** At postoperative hour 1, the low cardiac output syndrome the basis for which is a considerable reduction in stroke volume developed and persisted during the first 24 hours; an additional contribution was made by moderate bradycardia observed within the first 24 hours. On day 3 postsurgery, the hemodynamic parameters were similar to those at baseline. By 7 day of an observation, cardiac depression changed into moderate myocardial hyperdynamia in the presence of moderate tachycardia and a moderate decrease in SPVR. **Conclusion.** The critical time found by the authors for the minimum cardiac output was an hour after surgery. The distinctive features of low cardiac output syndrome after maximally allowable liver resection are its reversible pattern and reflexory bradycardia on postoperative day 1. By day 7, cardiac depression changed into moderate myocardial hyperdynamia due to a tendency towards tachycardia. **Key words:** maximally allowable liver resection, tetrapolar rheography, rats.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-14-21

Адрес для корреспонденции:

Ермолаев Павел Александрович
E-mail: yermol@inbox.ru

Correspondence to:

Ermolaev Pavel Aleksandrovich
E-mail: yermol@inbox.ru

Введение

Нарушения системной гемодинамики являются одной из актуальных проблем реаниматологии [1–3]. Операции на печени относятся к высокотравматичным, что связано с механическим повреждением большого объема тканей, значительной кровопотерей, длительностью операции, эндотоксемией, воздействием на рефлексогенные зоны брюшной полости, исходной дисфункцией печени, ишемией-реперфузией паренхимы печени, сопутствующими заболеваниями [4, 5].

Объем кровопотери при проведении обширных резекций печени достигает 3000 мл, или около 50% объема циркулирующей крови (ОЦК). В случае если резекция печени сопровождается вмешательством на воротной и/или нижней полой венах кровопотеря может быть сверхмассивной и достигать 10–20 литров [6, 7].

В крупных хирургических центрах мира частота послеоперационных осложнений остается высокой и достигает 30–56% [8–10], летальность 3–9%, а при наличии цирроза печени 25–35% [11–14]. Неудовлетворенность результатами обширных резекций печени требует соблюдения, в полной мере, концепции безопасности пациента [4, 5] которая заключается в проведении адекватной анестезиологической защиты, непрерывного и углубленного мониторинга витальных функций, разработки современных протоколов интенсивной терапии послеоперационного периода.

В литературе достаточно полно освещены вопросы патогенеза специфических гепато-билиарных осложнений после обширных оперативных вмешательств на печени, однако изменениям системной гемодинамики в ранние сроки после оперативных вмешательств такого объема не уделено должного внимания. В то же время не вызывает сомнений тот факт, что сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения в условиях операционного стресса, что оказывает влияние на течение послеоперационного периода и его исходы.

Цель исследования — в эксперименте возможные изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени с определением сроков их формирования в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 22 беспородных белых крысах-самцах массой 272±24 г с соблюдением положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Объем выборки для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [15], составил 8 животных.

Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром (ОАО «Медхимпром», Россия) и проводили атипичную предельно допустимую резекцию 80% массы печени. Непосредственно перед операцией, а также через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 3, 7 суток после операции регистрировали электрокардиограмму во II стан-

Introduction

Alterations of systemic hemodynamics is one of challenging problems in reanimatology-anesthesiology [1–3]. Liver surgery is considered as highly traumatic operation due to damage of a large tissue mass, significant blood loss, endotoxemia, stimulation of reflexogenic zones of the abdominal cavity. It is a source of significant liver dysfunction due to ischemia-reperfusion of the liver parenchyma and due to comorbidity [4–5].

Amount of blood loss in extensive liver resections reaches 3000 ml, or about 50% of circulating blood volume. If liver resection is accompanied by interference with the portal vein and/or inferior vena cava, the blood loss may be a supermassive and reach 10–20 liters [6–7].

In large surgical world centers the frequency of postoperative complications remains high and reaches 30–56% [8–10], mortality is 3–9%, and in the presence of liver cirrhosis the mortality is 25–35% [11–14]. Dissatisfaction with the results of extensive resections of the liver requires improved patient safety measures [4, 5], which include adequate anesthesia protection, continuous and in-depth monitoring of the vital functions, development of modern protocols of intensive care in the postoperative period.

Issues related to the pathogenesis of specific hepatobiliary complications after major surgical interventions in the liver have been repeatedly studied, however, changes in systemic hemodynamic at early stages after surgical interventions have not been thoroughly clarified. At the same time, there is no doubt about the fact that cardiovascular system is undergoing significant changes due to stress during surgery affecting postoperative period and outcome.

Aim: to identify experimental changes in systemic hemodynamic after the maximum permissible liver resection during early postoperative period.

Materials and Methods

Experiments were carried out on 22 white outbred male rats, weigh 272±24 g, subject to the provisions by the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals as recommended by International Council for Laboratory Animal Science in accordance with the requirements of the European Convention (Strasbourg, 1986) on the content, feeding and care of experimental animals, as well as their withdrawal from the experiment and subsequent disposal. The sample size to produce reliable results calculated by the formula F. Lopez-Jimenez et al. [15] was 8 animals.

Rats were anesthetized with diethyl ether («Medkhimprom», Russia) and conducted atypical maximum permissible resection 80% of the mass of the liver. Prior to operation and after 1, 3, 6, 12 hours and 1, 3, 7 days after the surgery the animals were monitored by electrocardiography in II standard with the aid of electrocardiograph «SCHILLER CARDIOVIT AT-1» (Switzerland), heart rate and blood pressure in the left carotid artery (by direct method) determination, integral rheography accompanied by its first derivative in practice, the tetrapolar rheography (Sh. I. Ismailov et al. modified by V. V. Karpitskiy et al. [16]) with the aid of rheoplethysmography device «RPG 2-02» and registration device «N-338-4P».

Following parameters were computed: stroke volume according to the formula W.G. Kubicek et al. (1966), the surface area of the body according to the formula D. DuBois (1916), mean arterial pressure, cardiac output, peripheral vascular resistance. Amount of blood loss was calculated by gravimetric method [17].

Mechanisms of the development of critical illness

Изменение показателей системной гемодинамики у крыс после предельно допустимой резекции печени Me [LQ; HQ].

Changes of parameters of systemic hemodynamics after the maximum permissible resections of the liver in rats Me [LQ; HQ].

Stages of the study	Mean arterial pressure, mm Hg	Heart rate, min ⁻¹	Stroke volume, ml ³	Cardiac output, ml•min ⁻¹	Peripheral vascular resistance, dean•c•cm ⁻⁵
Baseline	91,5 [83,3; 96,3]	350,7 [326,5; 372,0]	168,2 [163,4; 171,4]	58,9 [56,6; 60,1]	27334 [23561; 28772]
1 hour	56,0 [53,3; 58,3]*	289,4 [261,0; 315,0]*	78,0 [70,1; 83,5]*	22,6 [19,9; 24,8]*	43599 [42502; 45268]*
3 hours	67,4 [62,5; 68,8]*	295,1 [272,0; 300,0]*	96,5 [92,3; 99,7]*	28,5 [25,4; 30,2]*	41612 [38898; 43352]*
6 hours	70,1 [69,0; 72,2]*	272,1 [250,0; 286,0]*	118,6 [112,4; 121,5]*	32,3 [30,8; 34,0]*	38187 [36634; 40028]*
12 hours	74,3 [71,6; 77,5]*	313,9 [250,0; 375,0]*	129,1 [126,7; 131,4]*	40,5 [37,7; 43,2]*	32280 [30526; 34546]*
1 day	80,6 [78,3; 82,5]*	393,4 [354,0; 428,0]*	142,0 [140,2; 145,6]*	55,9 [52,5; 57,6]*	29370 [26365; 31897]*
3 days	92,7 [88,3; 98,3]	366,0 [337,5; 401,5]	166,8 [163,2; 169,7]	61,5 [56,9; 60,3]	26522 [24482; 28303]
7 days	93,5 [91,3; 100,0]	407,6 [375,0; 464,0]*	167,4 [165,1; 170,6]	68,2 [62,4; 68,8]*	24123 [22544; 26806]*
Friedman ANOVA	<i>p</i> <0,00005	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000	<i>p</i> <0,00000

Note (примечание): stages of the study — этапы исследования; baseline — исходный показатель; hour — час; day — день; Mean arterial pressure, mm Hg — среднее артериальное давление, мм рт. ст.; Heart rate, min⁻¹ — частота сердечных сокращений, мин⁻¹; Stroke volume, ml³ — ударный объем, мл³; Cardiac output, ml•min⁻¹ — минутный объем сердца, мл•мин⁻¹; peripheral vascular resistance, dean•c•cm⁻⁵ — удельное периферическое сопротивление сосудов, дин•с•(см⁵•м²); Friedman ANOVA — расчетный показатель Friedman ANOVA.

дартном отведении с помощью электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-1» (Швеция) с анализом частоты сердечных сокращений (ЧСС), давление крови в левой сонной артерии прямым методом, интегральную реограмму и ее первую производную по методике тетраполярной реографии Ш. И. Исмаилова и соавт. (1982) в модификации В. В. Карпицко и соавт. [16]. Регистрацию интегральной реограммы и ее первой производной осуществляли, используя реоплетизмограф «РПГ 2-02» и регистратор «Н-338-4П».

Далее рассчитывали следующие показатели: ударный объем (УО) сердца по формуле W. G. Kubicek и соавт. (1966), площадь поверхности тела по формуле D. DuBois (1916), среднее артериальное давление (среднее АД), минутный объем сердца (МОС), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС). Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом [17].

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Экспериментальные данные представлены в виде медианы (Me) с нижним (LQ) и верхним (HQ) квантилями. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA, применяемого для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же индивидуумом. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 22 животных во время резекции печени и в различные сроки после нее погибли 3 животных, что составило 13,6%. Средний объем кровопотери составил 3,5±1 мл, что не превышает 30% объема циркулирующей крови (ОЦК) крысы [18].

Statistical processing of the research results was performed using the software package «STATISTICA 6.0». Experimental data are presented as median with lower (LQ) and upper (HQ) quartile. Significance of differences was determined using the method of non-parametric statistics to calculate Friedman indicator by ANOVA, which applied to the analysis of repeated measurements related to the same individual. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results and Discussion

Three of 22 animals died during liver resection and in different terms after it (13.6%). Average blood loss was estimated as 3.5±1 ml, which not exceeded 30% of circulating blood volume of rat [18].

Changes in systemic hemodynamic parameters after surgery are shown in table. The most significant hemodynamic impairment was observed after 1 hour after surgery. Specifically, the hypotension with a minimum level of a mean arterial pressure (61,2% from baseline), and significant reduction in cardiac output (38% from baseline), both due to the significant reduction of stroke volume (46% from baseline) and in the expense of a moderate bradycardia, were recordered Within the first hour after surgery, peripheral vascular resistance was significantly increased (1.6-fold over the baseline). Further, during the first day the mean arterial pressure was increasing reaching 88% of the original level, and a heart rate was partially restored, whereas low value of stroke volume (46—68% from baseline) and trends to decreased peripheral vascular resistance were evident.

Изменения системной гемодинамики после операции приведены в таблице. Наиболее выраженные гемодинамические нарушения отмечались через 1 час после операции. Так, регистрировалась гипотензия с минимальным уровнем среднего АД (61,2% от исходного уровня), происходило значительное снижение МОС (38% от исходного уровня), причем как за счет значительного снижения УО (46% от исходного уровня), так и за счет умеренной брадикардии. Через 1 час после операции УПСС было значительно повышено (в 1,6 раза выше исходного уровня).

В дальнейшем, на протяжении 1-х суток среднее АД повышалось, достигая 88% от исходного уровня, ЧСС частично восстанавливалась, основную роль в формировании низкого МОС играла величина низкого УО (46–68% от исходного уровня), УПСС имело тенденцию к снижению.

К 3-м суткам после операции показатели гемодинамики достоверно не отличались от исходных. Через 7 суток МОС даже превышал исходный на 16% за счет умеренной тахикардии, УПСС при этом был достоверно ниже, чем до операции (88% от исходного уровня), среднее АД и УО не отличались от исходных.

Анализ полученных данных показал, что проведение предельно допустимой резекции печени сопровождается выраженными изменениями системной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде. Начиная с 1-го часа после операции, развивается и сохраняется в течение 1-х суток синдром низкого сердечного выброса (СНСВ), в основе которого лежит значительное снижение величины УО, дополнительный вклад в снижение величины МОС вносит наблюдающаяся на протяжении 1-х суток умеренная брадикардия. В свою очередь, низкий уровень МОС определяет формирование артериальной гипотензии, а стабилизация давления на этом этапе достигается за счет выраженной системной вазоконстрикции. Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным УО и МОС и максимальным УПСС, является 1 час после операции.

В целом, динамика восстановления показателей системной гемодинамики свидетельствует об обратимом характере гемодинамических нарушений и сохранности механизмов компенсации кровообращения. Однако развитие декомпенсации кровообращения и летального исхода наблюдалось у 13,6% животных.

3-и сутки после операции, когда показатели гемодинамики не отличались от исходных, можно охарактеризовать как переходный период к эффективному функционированию сердечно-сосудистой системы. К 7-м суткам наблюдения, кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда на фоне умеренной тахикардии и сопровождается умеренным снижением УПСС.

Оценка показателей системной гемодинамики методом интегральной реографии при различных патологических процессах проводилась и ранее. Так, изучалась недостаточность кровообращения в посттравматическом

периоде. On day 3 after the surgery, hemodynamic parameters did not differ significantly from the original. After 7 days cardiac output even exceeded the original to 16% due to moderate tachycardia, and peripheral vascular resistance was significantly lower than before surgery (88% from baseline), whereas mean arterial pressure and stroke volume did not differ from the original.

Data demonstrate that holding the maximum permissible liver resection is accompanied by significant changes in systemic hemodynamics in early postoperative period. Starting from the first hour after the surgery, the syndrome of low cardiac output develops and persists for one day based on the significant decrease in stroke volume; an additional contribution to the reduction of the cardiac output is moderate bradycardia that persists for one day. It seems likely that the low cardiac output determines the formation of arterial hypotension and stabilization of the pressure at this step is achieved by severe systemic vasoconstriction. We have identified that duration of a critical period characterized by minimal stroke volume, minimal cardiac output and the maximum peripheral vascular resistance is one hour after surgery.

In general, the dynamics of the recovery of indicators of systemic hemodynamic testifies the reversible nature of hemodynamic disturbances and security mechanisms of circulatory compensation. However, the development of circulatory decompensation and death was observed in 13.6% of animals.

The 3rd day after surgery, when hemodynamic did not differ from the original, can be described as a transition period to the effective functioning of the cardiovascular system. To the 7th day of observation cardiodepression was replaced by moderate hyperdynamia in the face of moderate tachycardia and accompanied by a moderate reduction of peripheral vascular resistance.

Assessment of parameters of circulation by the method of integral rheography in various pathological processes was carried out in earlier studies. Circulatory insufficiency in the postresuscitation period, contusion of the heart, acute blood loss, severe thermal injury and acute poisoning were intensively studied [19–22].

Our data and the data of other authors clearly demonstrate that after extensive surgery accompanied with the maximum permissible liver resection, as well as in other critical conditions, significant hemodynamic disturbances develop and circulatory failure is formed.

According to the available data, the circulatory failure after extensive surgical interventions might be caused by a reduction in contractility and non-cardiac factors, which, in turn, occur due to the volumetric violations, changes in acid-base status, blood rheology and other factors [23–25].

The identified feature of hemodynamic disorders in the early stages after the maximum permissible liver resection is the development of reversible syndrome of low cardiac output with the gradual recovery of major hemodynamic performance.

ционном периоде [19], при ушибе сердца [20], при геморрагической гипотензии [21], при тяжелой термической травме [22], острых отравлениях и др.

Анализ собственных данных и данных других авторов показал, что после обширного хирургического вмешательства, каким является предельно допустимая резекция печени, как и при других критических состояниях, развиваются значительные гемодинамические нарушения и формируется недостаточность кровообращения.

Согласно данным литературы, недостаточность кровообращения после обширных хирургических вмешательств может быть обусловлена как снижением сократительной способности миокарда, так и экстракардиальными факторами, которые, в свою очередь, могут быть следствием волевических нарушений, изменений кислотно-щелочного состояния, реологии крови [23–25] и др.

Выявленной нами особенностью гемодинамических нарушений в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени является развитие обратимого СНСВ с постепенным восстановлением основных показателей гемодинамики.

Механизмы компенсации кровообращения при снижении величины МОК хорошо известны из литературы. К ним относят повышение тонуса периферических артерий («периферическое» сердце) и увеличение ЧСС вследствие активации симпато-адреналовой системы [26]. Анализ показателей системной гемодинамики, полученных в ходе нашего исследования, свидетельствует о развитии выраженной системной вазоконстрикции с последующей стабилизацией артериального давления.

При этом, важно отметить, что ориентация на уровень артериального давления в оценке нарушений гемодинамики при критических состояниях зачастую не является информативной, так как компенсаторная «централизация» кровообращения позволяет до определенной степени поддерживать системную перфузию и маскировать недостаток сердечного выброса.

Еще одной чертой, характеризующей течение недостаточности кровообращения после предельно допустимой резекции печени, является отсутствие такого механизма срочной компенсации сердечного выброса, как увеличение ЧСС. Наоборот, на протяжении 1-х суток после операции регистрировалась умеренная брадикардия. Одними из механизмов развития брадикардии может выступать вагусный висцеро-висцеральный рефлекс в ответ на мощное раздражение механорецепторов, локализованных в капсуле печени, брюшине, области солнечного сплетения, при проведении оперативных вмешательств на печени.

Рефлекторная брадикардия отражает специфический характер влияния предельно допустимой резекции печени на центральную гемодинамику. По мере снижения ваготонии на протяжении 1-х суток ЧСС частично восстанавливалась, к 3-м суткам не отличалась от исходной, а к 7-м суткам регистрировалась умерен-

Compensatory mechanisms of circulation such as reducing the value of the cardiac output are well known from the literature. These include the increased tone of peripheral arteries (peripheral heart) and an increase in heart rate due to activation of sympathoadrenal system [26]. Analysis of indicators of systemic hemodynamics obtained in our study shows the development of severe systemic vasoconstriction with subsequent stabilization of a blood pressure.

However, it is important to note that measuring the level of arterial blood pressure in the assessment of hemodynamics is not informative since compensatory «centralization» of circulation allows in some extent to support systemic perfusion and mask the lack of cardiac output.

Another feature that characterizes the period of circulatory failure after the maximum permissible liver resection is the lack of such mechanism of urgent compensation in cardiac output as an increased heart rate. On the contrary, during the first days after the surgery moderate bradycardia was recorded. One of the mechanisms of developing the bradycardia might be vagal viscerovisceral reflex in response to strong stimulation of mechanoreceptors in the capsule of the liver, peritoneum, solar plexus, which are activated when performing surgical procedures on the liver.

Reflex bradycardia reflects the specific nature of the influence of the maximum allowable liver resection on central hemodynamics. At least the reduced vagotonia on day 1 was partially restored in 3 days when it did not differ from the original, and moderate tachycardia was recorded by day 7. As a result, on 7 day 7 post-surgery the cardiodepression is replaced by moderate hyperdynamia and accompanied by a moderate reduction of peripheral vascular resistance.

We discovered the features of development of changes of circulation in the postoperative period that are consistent with the doctrine of compensation according to which genetically programmed emergency response of compensation proceeds the principle of «any price» and is always excessive. In this regard, the compensation cannot be considered a purely physiological response [26].

After normalization of cardiac output a series of pathological changes in the body is launched. These changes are associated with reperfusion and the phenomenon of «no-reflow» [17]. Reperfusion promotes the absorption of toxic metabolic products from the tissues into the systemic circulation ultimately leading to the formation of multiple organ failure. Thus, the organism while looking normal on 7th day after the surgery might achieve only limited function and is balancing in the face of collapse compensation and re-emergence of a critical state.

The results of the study allow to conclude that the triggering factor in the formation of circulatory failure after the maximum permissible liver resection is a significant reduction in stroke volume due to blood loss, and reflex bradycardia. Additional factors might include endotoxemia inevitable at the early stages after the maximum allowable liver resection [27] for the contractility of the

ная тахикардия. В результате, кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда, сопровождающейся умеренным снижением УПСС.

Выявленная нами закономерность развития нарушений системной гемодинамики в послеоперационном периоде вполне согласуется с учением о компенсации, согласно которому генетически закрепленные реакции аварийной компенсации протекают по принципу «любой ценой», всегда избыточны относительно стимулов, их вызвавших, в этой связи компенсацию нельзя считать сугубо физиологической реакцией [26].

Как известно, после нормализации сердечного выброса в организме запускается ряд патологических изменений, связанных с реперфузией и феноменом «no-reflow» [17]. Реперфузия способствует поступлению в системный кровоток токсических продуктов обмена из тканей, приводящих в конечном итоге к формированию полиорганной недостаточности. При этом, организм на фоне мнимого благополучия (7-е сутки после операции), достигаемого предельным напряжением функциональных систем, становится на грань срыва компенсации и повторного возникновения критического состояния.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что пусковым фактором формирования недостаточности кровообращения после предельно допустимой резекции печени является значительное снижение УО вследствие кровопотери и рефлексорной брадикардии. В тоже время нельзя отрицать влияние эндотоксемии, неизбежно возникающей в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени [27], на сократимость миокарда. Дальнейшее исследование функции и метаболизма миокарда на модели изолированного сердца, позволит оценить вклад поврежденного сердца в формирование недостаточности кровообращения в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс.

Анализируя полученные данные, мы предполагаем, что оценка риска, минимизация операционного стресса за счет адекватной анестезиологической защиты, непрерывный и углубленный мониторинг витальных функций, разработка современных протоколов интенсивной терапии, направленных на профилактику и своевременную коррекцию СНСВ позволит повысить безопасность обширных резекций печени.

Заключение

Таким образом, проведение предельно допустимой резекции печени вызывает выраженное нарушение

myocardium. Further study of the function and myocardial metabolism in the isolated heart will allow us to evaluate the contribution of the damaged heart in the formation of circulatory failure early after the maximum allowable hepatectomy in rats.

The data suggest that the risk assessment, minimization of operational stress due to adequate anesthesia protection, continuous and in-depth monitoring of the vital functions, development of modern protocols of intensive therapy to prevent and in-time correct syndrome of low cardiac output will definitely increase the security of extensive resections of the liver.

Conclusion

Thus, holding the maximum permissible liver resection causes pronounced impaired function of the heart and blood vessels. Starting from the first hours of the postoperative period, the syndrome of low cardiac output develops and persists for one day. The triggering factor includes a significant reduction in a stroke volume due to blood loss, and reflex bradycardia. We have identified that a critical period characterized by minimal stroke volume and cardiac output, and maximum peripheral vascular resistance, is 1 hour after surgery. Different parameters of the flow syndrome of low cardiac output after the maximum permissible resection of the liver are reversible, and a gradual restoration of the basic hemodynamic parameters and reflex bradycardia on the first day after the operation are evident.

функции сердца и сосудов. Начиная с 1-го часа послеоперационного периода, развивается и сохраняется в течение 1-х суток СНСВ, пусковым фактором которого является значительное снижение УО вследствие кровопотери и рефлексорной брадикардии. Выявленным нами критическим сроком, характеризующимся минимальным УО и МОС и максимальным УПСС, является 1 час после операции. Отличительными чертами течения СНСВ после предельно допустимой резекции печени является его обратимый характер с постепенным восстановлением основных гемодинамических показателей и рефлексорная брадикардия в 1-е сутки после операции. К 7-м суткам наблюдения кардиодепрессия сменяется умеренной гипердинамией миокарда вследствие тенденции к тахикардии.

Литература

1. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
2. Стаканов А.В. Системная гемодинамика и спланхический кровоток в условиях предоперационной эпидуральной аналгезии на фоне интраабдоминальной гипертензии при острой толстокишечной непроходимости. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>

References

1. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
2. Stakanov A.V. Sistemnaya gemodinamika i splankhnicheskyy krovotok v usloviyakh predoperatsionnoy epiduralnoy analgezii na fone intraabdominalnoy gipertenzii pri ostroi tolstokishechnoy neprokhodimosti. *Obshchaya*

Mechanisms of the development of critical illness

3. Филатов В.В., Долгих В.Т. Особенности гемодинамики и свертывающей системы крови у больных, оперированных по поводу кровотечений язвенной болезни. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 30–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-30>
4. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Балаян О.В., Головкин А.С., Юрьева Л.А. Ингаляционная и тотальная внутривенная анестезия при резекциях печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 3: 9–14. PMID: 24340988
5. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Бунятян К.А., Винницкий Л.И., Савохица Л.О., Головкин А.С., Балаян О.В., Юрьева Л.А. Оценка адекватности анестезии и выраженности стрессорного ответа при резекциях печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 5: 15–19. PMID: 24624852
6. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Практические аспекты современной хирургии печени. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2009; 2: 28–35.
7. Толстопиц А.В., Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Эделева Н.В., Петрова В.В., Кудрявцев С.Б., Панкратова М.А. Периоперационное ведение онкологического больного с расширенной гемигепатэктомией, осложнившейся сверхмассивной кровопотерей (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5: 47–50.
8. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Расширенные резекции печени при злокачественных опухолях. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2009; 2: 16–22. PMID: 19365329
9. Скипенко О.Г., Полищук Л.О. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2009; 5: 15–22. PMID: 19491762
10. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (7): 982–999. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603033>. PMID: 16538219
11. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Миклош; 2003: 155.
12. Патютко Ю.И., Чуцеев Е.С., Подлужный Д.В., Агафонова М.Г. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза: возможности хирургического лечения. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2011; 10: 13–19. PMID: 22334898
13. Belghiti J., Regimbeau J.M., Durand F., Kianmanesh A.R., Dondero F., Terris B., Sauvanet A., Farges O., Degos F. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (43): 41–46. PMID: 11941981
14. Jaeck D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Weber J.C., Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl*. 2004; 10 (2 Suppl 1): S58–S63. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20041>. PMID: 14762841
15. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 435–440. PMID: 9949676
16. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1986; 1: 74–77. PMID: 3703589
17. Полушин Ю.С. Периоперационная кровопотеря и принципы инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Бунятян А.А., Мизиков В.М. (ред.). *Анестезиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 141–155.
18. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. Киев: Выща школа; 1983: 383.
19. Долгих В.Т., Корпачев В.Г. Сократительная функция миокарда и центральная гемодинамика в постреанимационном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 1978; 2: 37–44. PMID: 677512
20. Корпачева О.В. Нарушения центральной гемодинамики при экспериментальном ушибе сердца. *Омский науч. вестник*. 2006; 3 (37): 74–78.
21. Храмых Т.П. Патогенетические факторы дисфункции щеточной каймы тонкой кишки при геморрагической гипотензии. *Омский науч. вестник*. 2013; 1 (118): 91–95.
22. Гольдзон М.А., Долгих В.Т., Гирш А.О. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-14>
23. Беляев Э.Г., Петрова М.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Коррекция нарушений центральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных. *Вестн. Рос. Науч. Центра рентгенодиагностики*. 2011; 11 (3): 54–73.
24. Трещинский А.И., Глумчер Ф.С. Руководство по интенсивной терапии. Киев: Выща школа; 2004: 582.
3. Filatov V.V., Dolgikh V.T. Osobennosti gemodinamiki i svyertyvayushchei sistemy krovi u bolnykh, operirovannykh po povodu krvotochenii yazvennoi bolezni. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>. [In Russ.]
4. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Balayan O.V., Golovkin A.S., Yuryeva L.A. Ingalyatsionnaya i totalnaya vnutrivennaya anesteziya pri rezekt-siyakh pecheni. [Inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia for hepatic resections]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 3: 9–14. PMID: 24340988. [In Russ.]
5. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Bunyatyan K.A., Vinnitsky L.I., Samokhina L.O., Golovkin A.S., Balayan O.V., Yuryeva L.A. Otsenka adekvatnosti anestezii i vyrazhennosti stressornogo otveta pri rezekt-siyakh pecheni. [Assessment of anaesthesia sufficiency and stress response during liver resections]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 5: 15–19. PMID: 24624852. [In Russ.]
6. Vishnevsky V.A., Efanov M.G., Ikrarov R.Z. Prakticheskie aspekty sovremennoi khirurgii pecheni. [Practical aspects of modern liver surgery]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal*. 2009; 2: 28–35. [In Russ.]
7. Tolpinets A.V., Khoronenko V.E., Donskova Yu.S., Edeleva N.V., Petrova V.V., Kudryavtsev S.B., Pankratova M.A. Perioperatsionnoe vedenie onkologicheskogo bolnogo s rasshirennoi gemigepatektomie, oslozhn-nivsheisya sverkhmassivnoi krvopoterei (klinichesky sluchai). [Perioperative management of a cancer patient with extended hemi-hepatectomy complicated by supermassive blood loss (clinical case)]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 5: 47–50. [In Russ.]
8. Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G. Rasshirennye rezektsii pecheni pri zlokachestvennykh opukholyakh. [Advanced hepatic resection for malignancy]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2009; 2: 16–22. PMID: 19365329. [In Russ.]
9. Skipenko O.G., Polishchuk L.O. Khirurgicheskoe lechenie metastazov kolorektalnogo raka v pecheni. [Surgical treatment of colorectal liver metastases]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2009; 5: 15–22. PMID: 19491762. [In Russ.]
10. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer*. 2006; 94 (7): 982–999. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603033>. PMID: 16538219
11. Vishnevsky V.A., Kubyshekin V.A., Chzhao A.V., Ikrarov R.Z. Operatsii na pecheni. Rukovodstvo dlya khirurgov. [Liver surgery. A manual for surgeons]. Moscow: Miklosh; 2003: 155. [In Russ.]
12. Patyutko Yu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyi D.V., Agafonova M.G. Gepatotsellyulyarnyi rak na fone tsirroza: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya. [The possibilities of surgical treatment of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2011; 10: 13–19. PMID: 22334898. [In Russ.]
13. Belghiti J., Regimbeau J.M., Durand F., Kianmanesh A.R., Dondero F., Terris B., Sauvanet A., Farges O., Degos F. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49 (43): 41–46. PMID: 11941981
14. Jaeck D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Weber J.C., Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl*. 2004; 10 (2 Suppl 1): S58–S63. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20041>. PMID: 14762841
15. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 435–440. PMID: 9949676
16. Karpitsky V.V., Slovesnov S.V., Rerikh R.A. Opredelenie serdechnogo vybrosa u melkikh laboratornykh zhivotnykh metodom tetrapolyarnoi reografii. [Determination of cardiac output in small laboratory animals by tetrapolar rheography]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1986; 1: 74–77. PMID: 3703589. [In Russ.]
17. Polushin Yu.S. Perioperatsionnaya krvopoterya i printsipy infuzionno-transfuzionnoi terapii. V kn.: Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. (red.). *Anesteziologiya. Natsionalnoe rukovodstvo*. [Perioperative blood loss and principles of infusion-transfusion therapy. In: Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. (eds.). *Anesthesiology. National guide*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 141–155. [In Russ.]
18. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente. 3-e izd. [Laboratory animals. Breeding, keeping, and experimental usage. 3-rd ed.]. Kiev: Vyshcha Shkola; 1983: 383. [In Russ.]
19. Dolgikh V.T., Korpachev V.G. Sokratitelnaya funktsiya miokarda i tsentralnaya gemodinamika v postreanimatsionnom periode. [Contractile function of the myocardium and the central hemodynamics in the post-resuscitation period]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1978; 2: 37–44. PMID: 677512. [In Russ.]

25. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (22): 2769–2812. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>. PMID: 24126879
26. Шанин В.Ю. Патология критических состояний. СПб.; 2003: 433.
27. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В. Ранние морфо-функциональные изменения в печени после обширной резекции (экспериментальное исследование). *Анналы хирург. гепатологии*. 2013; 18 (1): 70–77.
20. Korpacheva O.V. Narusheniya tsentralnoi gemodinamiki pri eksperimentalnom ushibe serdtsa. [Central hemodynamic disorders in experimental heart contusion]. *Omsky Nauchnyi Vestnik*. 2006; 3 (37): 74–78. [In Russ.]
21. Khramykh T.P. Patogeneticheskie faktory disfunktsii shchetochnoi kaimy tonkoi kishki pri gemorragicheskoi gipotenzii. [Pathogenetic factors of small bowel brush border dysfunction in hemorrhagic hypotension]. *Omsky Nauchnyi Vestnik*. 2013; 1 (118): 91–95. [In Russ.]
22. Goldzon M.A., Dolgikh V.T., Girsh A.O. Narushenie sistemnoi gemodinamiki, sokratimosti i metabolizma miokarda pri tyazheloi termicheskoi travme v eksperimente i ikh korrektsiya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Systemic hemodynamic and myocardial contractile and metabolic impairments in severe thermal injury in the experiment and their correction. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-14> [In Russ.]
23. Belyaev E.G., Petrova M.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Korrektsiya narushenii tsentralnoi gemodinamiki v rannem posleoperatsionnom periode u onkologicheskikh bolnykh. [Correction of central hemodynamic disorders in cancer patients in the early postoperative period]. *Vestnik Rossiiskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii*. 2011; 11 (3): 54–73. [In Russ.]
24. Treshchinsky A.I., Glumcher F.S. Rukovodstvo po intensivnoi terapii. [A guide to intensive care]. Kiev: Vyshcha Shkola; 2004: 582. [In Russ.]
25. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (22): 2769–2812. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>. PMID: 24126879
26. Shanin V.Yu. Patofiziologiya kriticheskikh sostoyanii. [Pathophysiology of critical conditions]. Sankt-Peterburg; 2003: 433. [In Russ.]
27. Barskaya L.O., Khramykh T.P., Poluektov V.L., Zavadilenko K.V. Rannie morfo-funktsionalnye izmeneniya v pecheni posle obshirnoi rezektsii (eksperimentalnoe issledovanie). [Early morphofunctional changes in the liver after extensive resection (an experimental study)]. *Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii*. 2013; 18 (1): 70–77. [In Russ.]

Поступила 01.07.14

Submitted 01.07.14

ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

А. В. Сергеев, С. С. Степанов, В. А. Акулинин, А. В. Мыщик

Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Омск, Россия
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Natural Defense Mechanisms of the Human Brain against Chronic Ischemia

A. V. Sergeev, S. S. Stepanov, V. A. Akulinin, A. V. Mytsik

Department of Histology, Cytology, and Embryology, Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia
12. Lenin St., Omsk 644043

Цель. Исследование посвящено изучению структурных основ естественных механизмов защиты коры головного мозга (КГМ) человека при хронической ишемии. **Материалы и методы.** Для этого с помощью гистологических, иммуногистохимических (NSE, кальбиндин, NPY, p38) и морфометрических методов на интраоперационном материале определяли особенности реорганизации возбуждающих и тормозных нейронов в зоне ишемической полутени височной КГМ. Морфометрический анализ проводили с помощью специально разработанных алгоритмов верификации нейронов и их элементов в программе ImageJ 1.46. **Результаты.** Установлено, что, снижение общей численной плотности нейронов и синапсов при хронической ишемии сопровождалось компенсаторным усилением экспрессии NSE, кальбиндина, p38 и NPY в сохранившихся нейронах КГМ. Имелись признаки гипертрофии тормозных нейронов и роста их отростков. В результате, вероятно, усиливалось влияние тормозных интернейронов КГМ на возбуждающие нейроны. **Заключение.** Предполагается, что при хронической ишемии головного мозга человека в ответ на повреждение части клеток происходила компенсаторная реорганизация возбуждающих и тормозных нейронов, направленная на естественную защиту от эксайтотоксического повреждения и улучшение условий для компенсаторного восстановления структурно-функционального состояния КГМ. **Ключевые слова:** человек, неокортекс, гистология, иммуногистохимия, ишемия, защита мозга.

Objective: to study the structural bases of natural defense mechanisms of the human brain against chronic ischemia. **Materials and methods.** To accomplish this, histological, immunohistochemical (NSE, calbindin, NPY, p38) and morphometric examinations of intraoperative biopsy specimens were performed to determine the reorganization of excitatory and inhibitory neurons in the ischemic penumbra of the temporal cerebral cortex (CC). Morphometric analysis was made using the specially developed algorithms to verify neurons and their elements in the ImageJ 1.46 program. **Results.** The reduction in the total numerical density of neurons and synapses in chronic ischemia was ascertained to be accompanied by the compensatorily enhanced expression of NSE, calbindin, p38, and NPY in the remaining CC neurons. There were signs of hypertrophy of inhibitory CC interneurons and growth of their processes. In consequence, the impact of inhibitory CC interneurons on excitatory neurons was likely to enhance. **Conclusion.** In chronic ischemia, the human brain is anticipated to respond to damage to some cells via compensatory excitatory and inhibitory neuronal reorganization directed towards its natural defense against excitatory damage and towards better conditions for compensatory recovery of the structure and function of CC. **Key words:** man, neocortex, histology, immunohistochemistry, ischemia, brain defense.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-22-32

Введение

Кора головного мозга (КГМ) человека хорошо изучена с помощью анатомических, гистологических, иммуногистохимических, электронномикроскопических и морфометрических методов исследования [1]. Основная информация о гистологическом строении КГМ получена на аутопсийном материале, а прижизненных исследований, посвященных изучению струк-

Introduction

Human cerebral neocortex (CNC) is studied with the aids of anatomical, histological, immunohistochemical, electron microscopic and morphometric techniques [1]. General information about the histological structure of CNC has been obtained using the autopsy material and during studies of structural and functional mechanisms of natural protection of human CNC in response to ischemia.

Адрес для корреспонденции:

Акулинин Виктор Александрович
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

Correspondence to:

Akulinin Viktor Aleksandrovich
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

турно-функциональных механизмов естественной защиты КГМ человека в ответ на хроническое ишемическое воздействие, нет. Однако, при поиске средств защиты головного мозга, а также регуляции деструктивных и компенсаторно-восстановительных процессов, объективные знания подобного рода являются необходимыми для теоретического обоснования полученных клинических результатов [2–5]. Ранее установлено, что в основе компенсаторно-восстановительных процессов, происходящих в нервной ткани после ишемического воздействия, лежит реорганизация нейронных сетей [3] и межнейронных синаптических связей [4, 6], большое значение имеет состояние тормозных интернейронов и синапсов [7–16]. Поэтому, рассматривая реорганизацию нейронных сетей как следствие выхода ткани мозга из патологического состояния, мы можем определить логику и естественные структурно-функциональные механизмы защиты КГМ человека при ишемии. Частной задачей этого перспективного направления является сравнительное исследование возбуждающих и тормозных нейронов КГМ человека при хронической ишемии, когда часть нейронов функционирует и формирует новые нейронные сети.

Целью исследования — получение новых данных о структурно-функциональном состоянии возбуждающих и тормозных нейронов коры головного мозга человека в норме и при хронической ишемии с помощью сравнительного гистологического, иммуноморфологического и морфометрического исследования.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели был использован комплексный гистологический, иммуноморфологический и морфометрический анализ, различных морфотипов пирамидных и непирамидных нейронов КГМ человека, проведенный на операционном материале. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии (протокол № 61 от 19.06.2014).

Изучали цито- и синаптоархитектонику коры височной доли, полученную в ходе операции по удалению опухолей ($n=10$, возраст пациентов 23–45 года). В силу глубокого расположения опухолей в удаляемый материал попадали участки КГМ из перифокальной зоны (основная группа, хроническая ишемия, $n=10$) и частично неповрежденная кора (группа сравнения, $n=7$).

Материал фиксировали в 4% растворе формалина (0,1M фосфатный буфер, pH 7,2–7,4), заключали в парафин. Изготавливали фронтальные серийные срезы (4 μ) через все слои КГМ. Для гистологического исследования срезы окрашивали гематоксилин-эозином и тионином по Нислю, фотографировали на микроскопе Leica DM 1000 [5].

Для иммуногистохимического исследования фронтальные срезы КГМ толщиной 4 μ помещали на маркированные предметные стекла Thermo Scientific Polysine®, Menzel GmbH & Co KG, Braunschweig, Germany. Стекла со срезами были тщательно депарафинизированы ксилолом, помещены в 10 mM цитратный буфер (pH 6,0) и инкубированы 10 минут при температуре +90°C, затем оставлены для охлаждения при комнатной температуре на 20 минут. После охлаждения стекла были промыты 0,05% фосфатным буфером дважды, затем нанесены первичные антитела. Все вещества были нанесены микропипеткой в объеме 30 мкл.

However, to protect the brain and modulate the destructive, compensatory and restorative processes, the objective knowledge of mechanisms is needed to explain clinical results [2]. It has been demonstrated that compensatory and restorative processes in the nervous tissue after ischemic exposure form a base of the reorganization of neural networks [3] and interneuronal synaptic connections [4]. Therefore, considering the reorganization of neural networks as a consequence of the release of brain tissue from a pathological condition, one can define the logic and natural structural and functional mechanisms of protection of human CNC. Private task of this promising trend includes the comparative study of excitatory and inhibitory neurons in human CNC chronic ischemia, when the new neural networks are developing. The challenging mechanisms include those that prevent these active excitatory neurons from damages and influence of other systems in ischemic conditions. The purpose of this study was to evaluate the structural and functional patterns of the excitatory and inhibitory neurons within the different layers of the cortex of the human brain in norm and chronic ischemia using comparative histological, immunomorphological and morphometric studies.

Materials and Methods

To achieve this goal an integrated histological, immunomorphological and morphometric analysis was performed that included the investigation of different morphological types of pyramidal and non-pyramidal neurons of CNC specimens from removed tumors harvested at a surgery in patients with brain tumors. Study was approved by the local ethics committee of the Omsk State Medical Academy (Decision № 61 of 06.19.2014). The areas of interest included cytochrome synapses architectonics and various compartments of the CNC, within the removed tumor (10 patients of 23–45 years old). Due to deep-seated tumors harvested material included both chronic ischemia zone and partially intact bark. Control brain specimens were harvested from individuals died in accidents ($n=7$). All autopsy material was harvested not later than 5–10 hours after the death. The material was fixed in 4% formalin solution (0.1 M phosphate buffer, pH 7.2–7.4) and embedded into paraffin. We produced frontal serial sections (4 μ) through all layers of CNC. For histological analysis the sections were stained with hematoxylin-eosin and Nissl thionine method. For histological examination the Leica DM 1000 microscope was employed [5].

For immunohistochemical study 4 μ M-thick frontal sections of CNC were placed on a glass coated with ThermoScientific polylysine Polylysine (Menzel GmbH & Co KG, Braunschweig, Germany). Glasses assembled with tissue sections were thoroughly treated with xylene to get rid of paraffin, placed in 10 mM citrate buffer (pH 6,0) and incubated for 10 minutes at +90°C, then allowed to cool down at room temperature for 20 minutes. After cooling, the slides were washed with 0.05% PBS twice, and then the primary antibody were applied. All the substances were applied with a micropipette in a volume of 30 μ L. The primary antibodies included rabbit polyclonal antibody (IgG) to neuronal specific enolase, neuron-specific enolase (NSE from Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E3304, diluted 1:300; Rabbit Anti-Human Synaptophysin Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E2174 diluted 1:300. For immunofluorescence studies of inhibitory interneurons the primary rabbit polyclonal antibodies to calbindin (Calbindin D28k; Swant, Swisstantibodies, Switzerland, diluted 1:400) and neuropeptide Y (Neuropeptide Y, NPY; Sigma Chemicals, St.Louis, USA; diluted

Mechanisms of the development of critical illness

Использовали первичные кроличьи поликлональные антитела (ImG) к нейрон специфической енолазе, Neuron-Specific Enolase, NSE, (Rabbit Anti-Human NSE Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E3304), разведение 1:300; синаптофизину, synaptophysin, p-38, (Rabbit Anti-Human Synaptophysin Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E2174), разведение 1:300. Для иммунофлуоресцентного исследования тормозных интернейронов применяли первичные кроличьи поликлональные антитела к кальбиндину (Calbindin D28k; SWant, Swissantibodies, Switzerland, diluted 1:400) и нейропептиду Y (Neuropeptide Y, NPY; Sigma Chemicals, St. Louis, USA; diluted 1:8000).

Антитела к синаптофизину инкубировали 10 минут, а к NSE — 30 минут на качающейся поверхности при комнатной температуре, потом стекла были промыты 0,05% фосфатным буфером дважды.

Для визуализации иммунной реакции были использованы козы поликлональные вторичные антитела к иммуноглобулину кролика, (Goat polyclonal Secondary Antibody to Rabbit IgG — H&L (TR) № ab6719; Abcam, Cambridge, England), разведение 1:200. Антитела ассоциированы с флуоресцентным красителем Texas Red® Sulfonil Chloride (молекулярный вес 625 дальтон). Данное вещество имеет длину волны поглощения 596 nm и длину волны испускания 620 nm, свечение выглядит красным. Вторичные антитела были экспонированы 20 минут на качающейся поверхности при комнатной температуре, затем слайды были промыты 0,05% фосфатным буфером дважды.

На микроскопе Axioskop 40, Karl Zeiss, оснащенный ртутной лампой HBO 100, камерой на CCD датчике — Axio CamMRc и объективом EC Plan-Neofluar ×40, апертура 0,9, делали цифровые микрофотографии с размером изображения 1300×1030 пикселей, реальным размером 220×174 мкм (38280 мкм²).

Морфометрический анализ изображений проводили с помощью программы ImageJ 1.46 на масках реального изображения по ранее разработанным стандартным алгоритмам анализа гистограмм пиксельного распределения [5].

Определяли общую численную плотность нейронов и относительное содержание реактивно измененных нейронов. На иммуногистохимических препаратах определяли площадь (мкм²) и количество флуоресцирующих гранул маркера в поле зрения (38280 мкм²) препарата.

Проверку статистических гипотез осуществляли с использованием программ MedCalc, StatSoft Statistica 8.0 при помощи непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова и U-критерия Манна-Уитни для парного сравнения. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Операционный материал КГМ не был подвержен посмертным изменениям. Об этом свидетельствовало наличие в группе сравнения протяженных участков нервной ткани с большим содержанием нормохромных нейронов и отсутствием признаков деструктивных изменений в подавляющем большинстве клеток (рис. 1).

Нормохромные пирамидные нейроны представляли собой округлые клетки крупного и среднего размера с хорошо прокрашенной сомой и ядром. В цитоплазме нормохромных пирамидных нейронов видны темные глыбки гранулярной эндоплазматической сети, в центре — ядро, занимающее основную часть тела клетки, с темноокрашенным ядрышком. При этом в непиримидных нейронах дендриты не верифицировались, а в пирамидных — определялись только начальные сегменты проксимальной части дендрита.

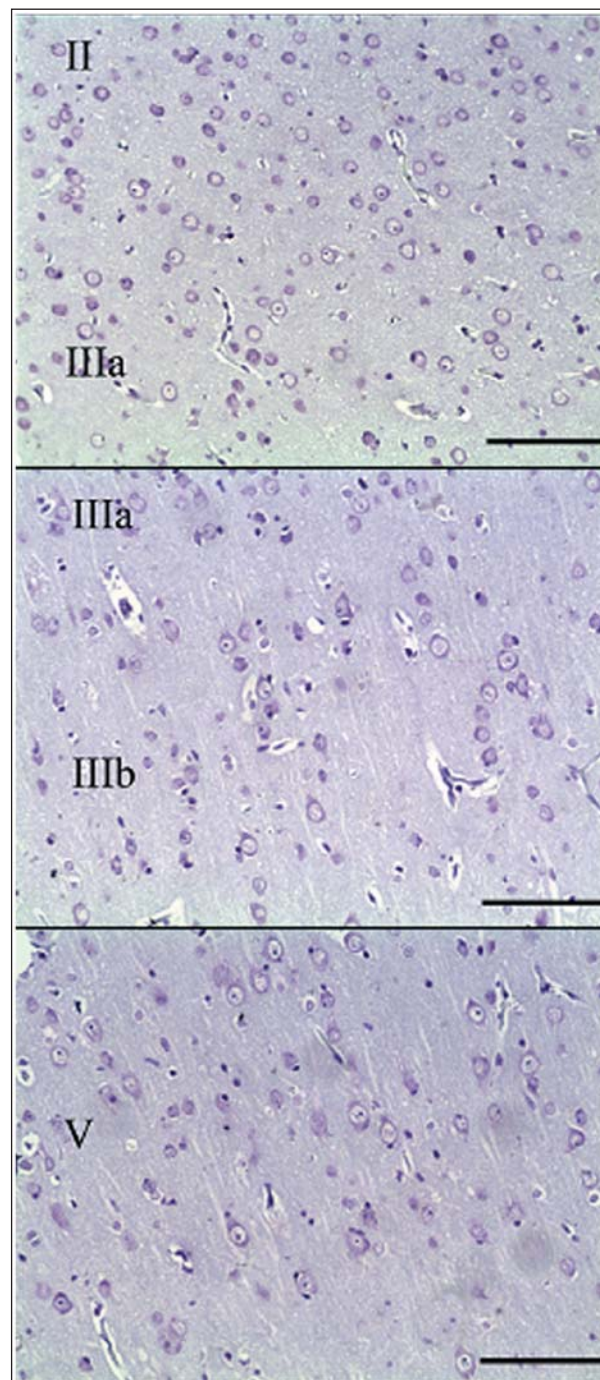


Рис. 1. Фронтальный срез различных слоев коры височной доли, группа сравнения. Окраска тионином по Нисслю. Ув. ×20. Шкала — 100 мкм.

Fig. 1. Frontal sections of intact temporal regions of the cerebral cortex of patients operated on for glioblastoma. Nissl stain by thionine. Lens. ×20. Scale — 100 μm.

Note (примечание): the total prevalence of normochromic neurons with a distinct round nucleus and basophilic cytoplasm is observed, dendrites are not dyed. — Нормохромные нейроны с хорошо выраженным круглым ядром и базофильной цитоплазмой, дендриты не прокрашены. Here and fig. 2 (здесь и на рис. 2): I–V — various layers of the temporal cortex (слои височной доли коры головного мозга).

1:8000) were used. Antibodies to synaptophysin incubated for 10 minutes and antibodies to NSE were incubated 30 minutes on a rocking platform at a room temperature, slides were then rinsed with 0.05% PBS twice. To visualize immune reaction the goat poly-

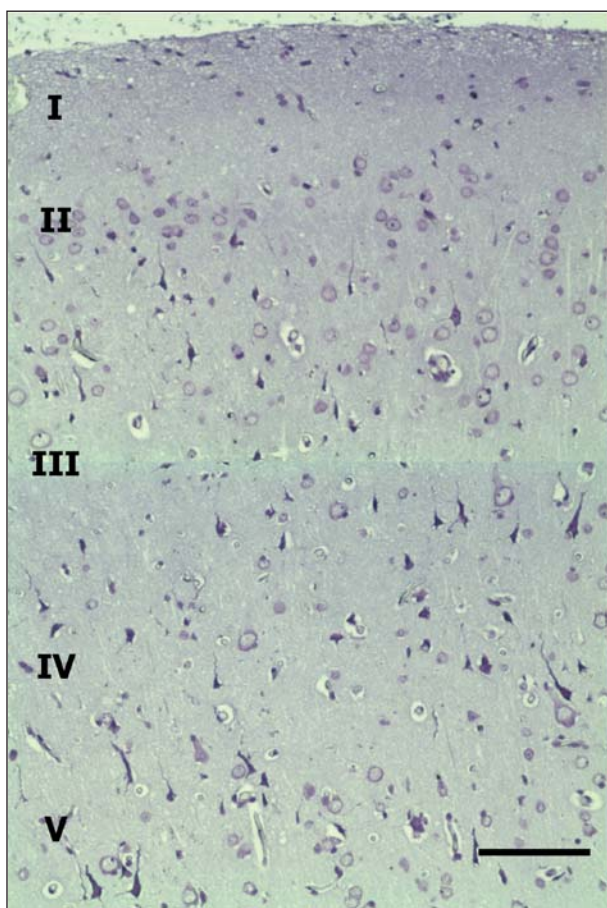


Рис. 2. Фронтальный срез различных слоев коры височной доли с умеренным содержанием реактивно измененных гиперхромных нейронов, основная группа. Окраска по Нисслю тионином. Ув. $\times 10$, шкала 100 мкм.

Fig. 2. Frontal section of the various layers of the temporal cortex with minimal reactive changes of neurons. Lens. $\times 10$, scale 100 μm .

Note (примечание): Nissl stain by the thionine in all layers normochromic neurons predominated — во всех слоях преобладали нормохромные нейроны.

При гистологическом исследовании КГМ основной группы выявлена значительная вариабельность структурно-функционального состояния пирамидных и непирамидных нейронов (рис. 2).

В КГМ основной группы преобладали гиперхромные несморщенные и сморщенные нейроны (табл. 1), которые имели типичную структурную организацию (рис. 2), описанную ранее в работах других авторов при острой и хронической ишемии [4, 5]. Встречались участки КГМ с тотальными гиперхромными изменениями и сморщиванием практически всех клеток (пикноморфные). Наименьшее содержание реактивно измененных нейронов отмечали в слоях II, IIIa и IIIb (в сравнении со слоем V: $2=8,0$, $p=0,005^*$). Именно в этих слоях, по данным литературы, содержится максимальное количество кальбиндин-позитивных тормозных интернейронов [7, 12].

В слоях II, IIIa, IV, V и VI КГМ основной группы общая численная плотность нейронов была статистически значимо (критерий Манна-Уитни, при $p<0,05$) ниже, чем в группе сравнения (табл. 2), содержащей не-

clonal anti-rabbit immunoglobulin (Goat polyclonal Secondary Antibody to Rabbit IgG — H & L (TR) Neab6719; Abcam, Cambridge, England) at final dilution 1:200 was used. These antibodies were conjugated to fluorescent dye Texas Red® Sulfonil Chloride (molecular weight 625 Daltons), the absorption wavelength was 596 nm and emission wavelength was 620 nm (red). Slides treated with primary antibodies were exposed to secondary antibodies for 20 minutes on a rocking platform at room temperature, then rinsed with 0.05% PBS twice. The emission was analyzed using the Karl Zeiss Axioskop 40 microscope equipped with a mercury lamp HBO 100 and a camera with a CCD sensor. Axio CamMRc lenses and EC Plan-Neofluar $\times 40$, 0.9 aperture were employed to perform digital micrograph with image size of 1300×1030 pixels, the real size 220×174 mm (38280 mm²).

Morphometric analysis of the images was performed using ImageJ 1.46 software on masks of the real picture using standard algorithms of histogram analysis of pixel distribution [5]. The total number density and relative abundance of reactive changes of neurons were determined. Statistical hypothesis testing was performed using the software MedCalc, StatSoft Statistica 8.0 using the Kolmogorov-Smirnov test to define or decline normality, Mann-Whitney test for paired comparisons, and ANOVA for multiple comparisons. The null hypothesis was rejected at $P<0.05$.

Results and Discussion

Surgical material of CNC was not subject to post-mortem changes. This was evidenced by the presence of stretches of intact neural tissue with a high content of normochromic neurons and no signs of destructive changes in the vast majority of cells (Fig. 1).

In these intact areas of nerve tissue the structural features of microcirculation disorders (sludge cells, perivascular edema, swelling of endothelial cells) were not observed demonstrating no manifestation of ischemia. The total density of neurons was slightly higher than similar compartments and layers when studied the autopsy material. This was probably due to the fact that in the intact parts of CNC neurons were not subjected to dehydration and successfully kept their native size, shape and properties of proteins to accept stain.

We have developed a method for the analysis of histograms for the morphometric study using the program ImageJ 1.4 [5] using 8-bit color images (flatten image format) [5]. Subsequent morphometric study was conducted to analyze the histogram of pixel distributions. Histological examination of areas of chronic ischemic penumbra in all layers of SMC revealed considerable variability in structural and functional state of the pyramidal and non-pyramidal neurons (Fig. 2).

In main group of CNC non-shrivalled hyperchromatic and shrunken neurons were dominated (Table. 1). They exhibited typical structural organization (Fig. 2) earlier described in other studies in acute and chronic ischemia [4, 5]. Normochromic pyramidal neurons were comprised of round cells of large and medium-sized with a well-dyed soma and nucleus. In the cytoplasm normochromic pyramidal neurons looked as dark clumps of granular endoplasmic reticulum with the nucleus in the center occupying most of the cell body, with dark-colored nucleolus. In non-pyramidal neurons dendrites were not verified, whereas in

Mechanisms of the development of critical illness

Таблица 1. Относительное содержание реактивно измененных нейронов в коре височной доли мозга человека сравниваемых групп (% в пересчете на 1000 верифицированных нейронов, 50 полей зрения) (окраска тионином по Нисслию)
Table 1. The relative content (% based on the 1000 verified neurons, 50 fields of view) reactive changes of neurons in the temporal cortex of the human brain compared groups (Nissl stain)

Neurons	Value of parameters in the groups		P-level
	comparisons	main	
Normochromic	85,6 (83,8–93,9)	45 (41,9–48,1)	<0,0000*
Vacuolated	2,4 (1,6–3,6)	6 (4,6–7,7)	=0,04*
Hypochromic	2 (1,3–3,1)	8 (6,4–9,9)	=0,02*
Hyperchromic no shrunken	8 (6,4–9,9)	14 (11,9–16,3)	=0,03*
Hyperchromic shrunken	1 (0,5–1,8)	24 (21,4–26,8)	<0,0000*
Cells shade	1 (0,5–1,8)	3 (2,0–4,3)	=0,045*

Note (примечание): neurons — нейроны; normochromic — нормохромные; vacuolated — вакуолизированные; hypochromic — гипохромные; hyperchromic no shrunken — гиперхромные несморщенные; hyperchromic shrunken — гиперхромные сморщенные; cells shade — клетки тени; value of parameters in the groups — значение показателей в группах; comparisons — группа сравнения; main — основная группа; * — the differences between groups are statistically significant at $p < 0,05$ (criterion χ^2) — различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2). In brackets 95% confidence interval, — в скобках 95% доверительный интервал.

Таблица 2. Общая численная плотность нейронов в различных слоях коры височной доли мозга человека сравниваемых групп (на 1 мм²) (окраска тионином по Нисслию), Me (Ql–Qh)
Table 2. The total number density of neurons (1 mm²) of the various layers of the parietal cortex of the human brain (biopsies), Nissl thionine staining, Me (Ql–Qh)

Layers	The total number density of neurons in the groups		P-level
	comparisons	main	
I	145 (120–160)	122 (109–172)	>0,05
II	672 (545–912)	503 (445–589)	=0,01*
IIIa	360 (325–395)	300 (244–322)	=0,045*
IIIb	300 (220–355)	278 (212–308)	>0,05
IIIc	240 (195–262)	232 (225–270)	>0,05
IV	542 (480–635)	469 (422–501)	=0,01*
V	268 (245–340)	204 (154–237)	=0,02*
VI	312 (302–380)	286 (243–301)	=0,045*

Note (примечание): layers — слои; the total number density of neurons in the groups — общая численная плотность нейронов в группах; comparisons — группа сравнения; main — основная группа; * — the differences between groups are statistically significant at $p < 0,05$ (Mann-Whitney test) — различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (тест Mann-Whitney). Me — median — медиана; Ql — lower quartile — нижняя квартиль; Qh — the upper quartile — верхняя квартиль.

значительное количество реактивно измененных нейронов (табл. 1).

Таким образом, по данным гистологического морфометрического изучения нейронов КБМ, установлено, что в основной группе (хроническая ишемия) происходило статистически значимое выпадение нейронов, а 55% сохранившихся нейронов имели признаки реактивных изменений. Преобладали гиперхромные сморщенные нейроны. Больше всего таких нейронов выявлялось в слоях IIIc, IV и V. Остальные нейроны (45%) — типичные нормохромные. Вероятно, именно за счет них при хронической ишемии происходила компенсаторно-восстановительная реорганизация поврежденных нейронных сетей КГМ.

В ходе иммуногистохимического исследования на серийных срезах изучали NSE-, кальбиндин- и NPY-позитивные нейроны, а также распределение на телах пирамидных нейронов и в нейроне височной КГМ p38-позитивного материала (синаптические терминалы) (рис. 3).

Установлено, что редукция общей численной плотности нейронов коры височной доли мозга человека в основной группе сопровождалась компенсаторной активацией образования NSE в сохранившихся функционирующих нейронах (табл. 3).

pyramidal neurons only initial segments of the proximal part of the dendrit were identified. Reactive and destructive changes of the cell (hyperchromic shrunken and shriveled cells, hypochromic neurons, shaded phagocytized neurons) were observed. The ischemic penumbra zone displayed well-known typical structural organization, as described by other authors in acute and chronic ischemia. The relative content of reactive changes of neurons was significantly different in different parts of the zone of ischemic penumbra. Extreme details included: 1) the prevalence of normochromic neurons in the field of view and 2) total hyperchromatic changes with shrinkage of almost all cells. The «foci» of ischemic penumbra zone were identified by different levels of local ischemic damage. Morphometric analysis of neurons was performed only in areas CNC containing typical normochromic and reactively modified neurons (Fig. 2, Table. 1–4). According to available data [4, 9], these areas display the potential structural and functional recovery after the removal of the cause of chronic ischemia.

Changes of CNC cytoarchitectonics in chronic ischemia followed by rearrangement of interneuron relations. Axon-spinules synapses inhibitory interneurons affecting less than axon-dendrit and axon-spinules synapses and excitatory neurons. This was evidenced by the

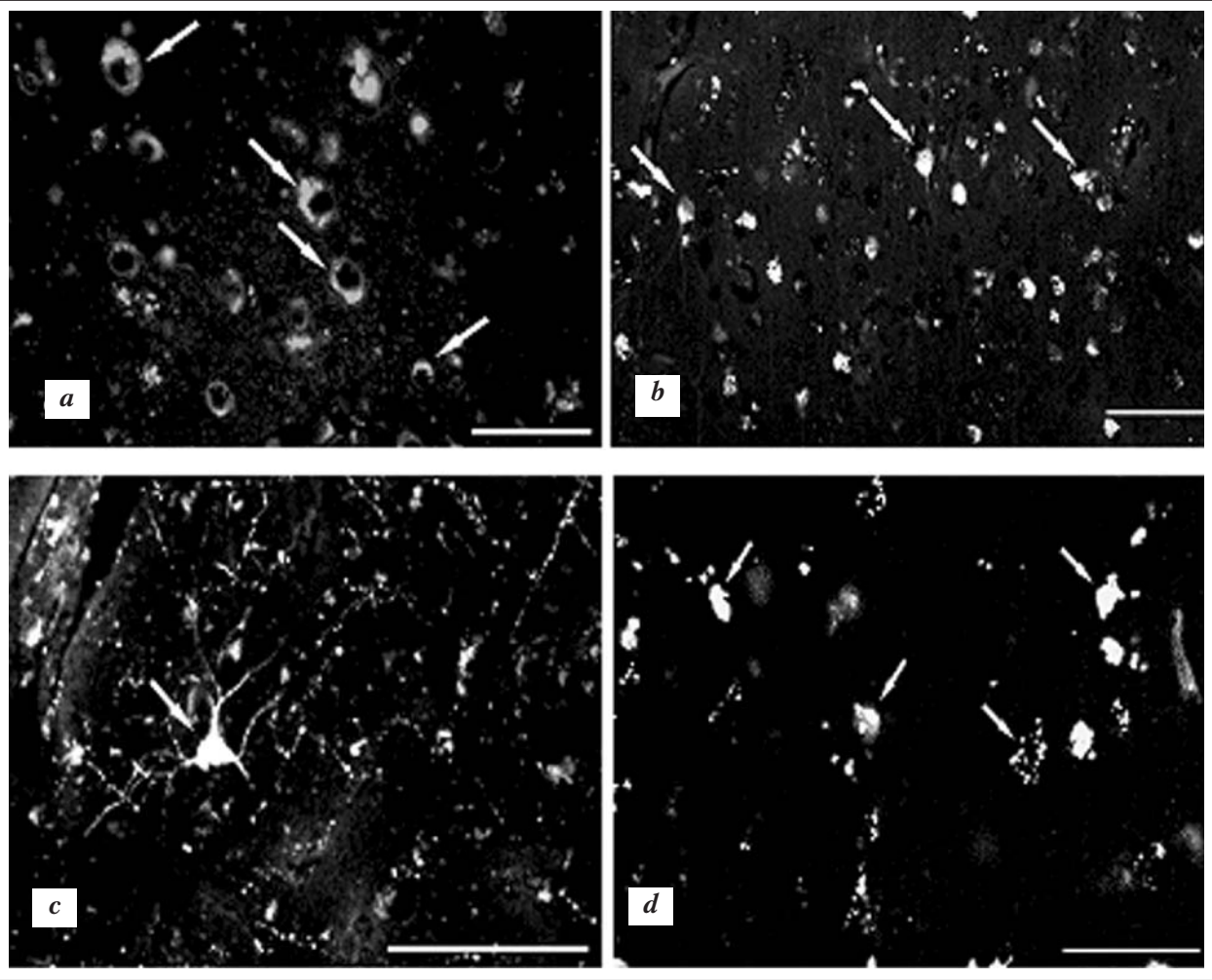


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование коры височной доли мозга человека, основная группа. Иммунофлуоресценция. ув. $\times 40$. Шкала 50 мкм.

Fig. 3. Immunohistochemical study of human cerebral neocortex. Immunofluorescence. Lens $\times 40$. Scale 50 μm .

Note (примечание): *a* — NSE-positive neurons (arrows) — NSE-позитивные нейроны (стрелки); *b* — calbindin-positive neurons (arrows) — кальбиндин-позитивные нейроны (стрелки); *c* — NPY-positive neurons (arrows) — NPY-позитивный нейрон (стрелки); *d* — synaptophysin-positive neurons (arrows) — р38-позитивные нейроны (стрелки); NSE (neuron specific enolase) — нейрон специфическая енолаза; NPY (neuropeptide Y) — нейропептид Y.

Таблица 3. Площадь NSE-позитивного материала в поле зрения коры височной доли мозга человека основной группы и группы сравнения (мм²) Me (Ql; Qh)

Table 3. Area (mm²) of NSE-positive material in the field of view temporal cortex of the human brain (main group versus comparison group), Me (Ql; Qh)

Layers	Area of NSE-positive neurons in groups	
	comparison	main
III	215 (190; 256) 0,57%	325 (305; 376)** 0,85%
V	475 (412; 488)## 1,25%	609 (511; 628)***## 1,60%

Note (примечание): Here and table 4–6: layers — слои; group comparison — группа сравнения; main group — основная группа; ; NSE (neuron specific enolase) — нейрон специфическая енолаза; area of NSE-positive neurons in group — площадь NSE-позитивных нейронов в группах; ** — differences are statistically significant in comparison with the comparison group at $P<0,01$ and *** — at $P<0,001$; ## — in comparison with the layer III at $P<0,01$ and ### — at $P<0,001$ (Kolmogorov-Smirnov). ** — различия статистически значимы в сравнении с группой сравнения при $p<0,01$ и *** — при $p<0,001$; ## — в сравнении со слоем III при $p<0,01$ и ### — при $p<0,001$ (критерий Колмогорова-Смирнова). Me — median — медиана; Ql — lower quartile — нижний квартиль; Qh — upper quartile — верхний квартиль.

Кальбиндин-позитивные возбуждающие и тормозные нейроны выявлялись во всех слоях КГМ. В силу того, что этот белок не является специфическим, тормозные интернейроны среди всех кальбиндин-позитивные нейроны идентифицировали на основании морфологических критериев, установленных для

increase in ischemia area fraction of p38-positive PT within akson-soma (mainly brake) synapses on pyramidal neurons to 56.6–61.5% (OK — 35.3–55.6%).

Immunohistochemical study using serial sections demonstrated the distribution of NSE-, kalbindin- and NPY-positive neurons and the bodies of pyramidal neu-

Mechanisms of the development of critical illness

Таблица 4. Численная плотность кальбиндин-позитивных интернейронов и относительная площадь их тел в поле зрения височной доли коры головного мозга человека основной группы и группы сравнения, Me (Ql; Qh)
Table 4. The numerical density of calbindin-positive interneurons and the relative area of their bodies in the field of view of the temporal cortex of the human brain (main group vs. comparison group), Me (Ql; Qh)

Layers	Calbindin-positive interneurons in groups	
	comparison	main
The numerical density (1 mm²)		
III	34 (21; 43)	32 (17; 51)
V	16 (8; 24)###	18 (11; 29)##
Relative area (%)		
III	0,46 (0,35; 0,64)	0,90 (0,74; 1,06)***
V	0,31 (0,22; 0,47)	0,63 (0,51; 0,82)***

Note (примечание): layers — слои; calbindin-positive interneurons in groups — кальбиндин-позитивные интернейроны в группах; the numerical density (1 mm²) — численная плотность (мм²); relative area (%) — относительная площадь (%). *** — statistically significant differences between the comparison and groupnoy core group at $P=0,001$ — различия статистически значимы между группной сравнения и основной группой при $P=0,001$; # — In comparison with the layer III when $P=0,04$ — в сравнении со слоем III при $P=0,04$; ## — when $P=0,01$ (Mann-Whitney test) — при $P=0,01$ (критерий Манна-Уитни); ### — when $P=0,001$ (Mann-Whitney test) при $P=0,001$ (критерий Манна-Уитни). Me — median — медиана; Ql — lower quartile — нижний квартиль; Qh — upper quartile — верхний квартиль.

Таблица 5. Численная плотность нейронов и относительная площадь (в поле зрения, %) NPY-иммунопозитивных структур слоя III коры височной доли головного мозга человека основной группы и группы сравнения
Table 5. The numerical density of neurons and the relative area (in sight, %) of NPY-immunopositive structures in layer III of the temporal cortex of the human brain (main group vs. comparison group), Me (Ql; Qh)

Parameters	Parameter values in groups	
	comparison	main
The numerical density of neurons per 1 mm ²	2,9 (1,9; 3,2)	2,7 (1,5; 3,1) $P=0,9$
Area, %, in the field of view	1,80 (1,50; 2,34)	3,91 (3,47; 4,67) $P=0,003^{\#}$

Note (примечание): parameter — показатель; parameter values in groups — значение показателей в группах; comparison group — группа сравнения; main group — основная группа; the numerical density of neurons per 1 mm² — численная плотность нейронов, на 1 мм²; area, %, in the field of view — площадь, % в поле зрения; NPY (neuropeptide Y) — нейропептид Y; * — statistically significant differences between groups (Kolmogorov-Smirnov test for paired comparisons of independent samples) at $P<0,05$ — различия статистически значимы между группами (критерий Колмогорова-Смирнова для парных сравнений независимых выборок) при $P<0,05$.

данного типа клеток [7, 12]. При иммуногистохимическом выявлении кальбиндина типология тормозных интернейронов определялась пирамидной формой, небольшой величиной перикариона с короткими радиальными дендритами (нейроглиоморфные клетки) [12].

Существенно то, что при хронической ишемии численная плотность кальбиндин-позитивных тормозных интернейронов соответствовала уровню группы сравнения, а количество флуоресцентной метки на единицу площади нейронов было практически в 2,0 раза больше (критерий Манна-Уитни, $p<0,001$) (табл. 4). Это, вероятно, свидетельствовало о компенсаторной экспрессии данного белка в сохранившихся нейронах.

Отчетливо верифицировать тела и отростки только интернейронов можно с помощью иммуногистохимической окраски на NPY [7, 12]. Это позволило точно оценить (с помощью программы ImageJ 1.46, бинарное изображение — маска) количество этого нейропептида в КГМ. В основной группе численная плотность тел NPY-позитивных тормозных интернейронов была на уровне группы сравнения, а относительная площадь NPY-иммунореактивных структур (тела, отростки) — статистически значимо больше (табл. 5).

Изменения цитоархитектоники КГМ при хронической ишемии сопровождались перестройкой меж-

ронов и neuropil in the temporal CNC p38-positive material (synaptic terminal) (Fig. 3).

It was found that the reduction of the total number of neurons in CNC of the study group was accompanied by activation of compensatory education NSE in surviving neurons (Table. 3).

Calbindin-positive excitatory and inhibitory neurons were detected in all layers of SMC. By virtue of the fact that calbindin belongs to proteins of specific inhibitory interneurons, the calbindin-positive neurons were identified based on morphological criteria established for a given cell type [7, 12]. Immunohistochemical detection of calbindin typology of inhibitory interneurons was accompanied by non-pyramidal shape, small size of the perikaryon with short radial dendrites (neuroglial cells) [12]. Significantly, in chronic ischemia the level of numerical density of calbindin-positive inhibitory interneurons matched the comparison group, and the number of fluorescent labels per unit area of neurons was almost twice more (Mann-Whitney test, $P<0,001$) (Table 4) This is probably indicative of compensatory expression of the protein in the surviving neurons.

Clear verification of the body and appendages in interneurons is available by immunohistochemical staining of neuropeptide NPY [7, 12]. This allowed to accurately estimate (using ImageJ 1.46, a binary image — mask) the

Таблица 6. Площадь (мм²) p38-позитивного материала в поле зрения коры височной доли головного мозга человека в основной группе и группе сравнения, Me (Ql; Qh)**Table 6. Area (mm²) of p38-positive material in the field of view of the temporal cortex of the human brain in the study group and comparison group, Me (Ql; Qh)**

Layers	Area of p38-positive neurons in group		Significance, <i>P</i>
	comparison	main	
II–III	365 (314; 422)	288 (245; 315)	0,01*
V	456 (434; 575) [#]	321 (245; 433)	0,001*

Note (примечание): Layers — слои; Area of p38-positive neurons in group — величина площади p38-позитивных нейронов в группах; comparison group — группа сравнения; main group — основная группа; significance, *P* — достоверность различий; * — significant differences between the comparison group and the main group — различия статистически значимы между группой сравнения и основной группой; [#] — compared to the layer III, *P*=0,03, Mann-Whitney test — в сравнении со слоем III при *P*=0,03, критерий Манна-Уитни. Me — median — медиана; Ql — lower quartile — нижний квартиль; Qh — upper quartile — верхний квартиль.

нейронных отношений. Статистически значимо уменьшалась площадь p38-позитивного материала в поле зрения (табл. 6).

При этом на возбуждающих пирамидных нейронах аксосоматические синапсы повреждались меньше, чем аксодендритные и аксошиповые синапсы. Об этом свидетельствовало увеличение при хронической ишемии доли площади p38-позитивной метки в зоне аксосоматических (преимущественно тормозных) синапсов на пирамидных нейронах до 56,6–61,5% (в норме — 35,3–55,6%, 95% доверительный интервал).

При хронической ишемии (основная группа) редукция общей численной плотности нейронов КГМ сопровождается усилением экспрессии NSE, кальбиндина, p38 и NPY в сохранившихся нейронах.

NSE — гликолитический фермент (2-фосфо-D-глицерат гидролаза), относящийся к семейству енолаз, участвует в предпоследнем этапе гликолиза — катализирует переход 2-фосфо-О-глицериновой кислоты в фосфоенолпируват. Иммуноцитохимическая реакция на NSE является хорошим индикатором активных нейронов в различных областях головного мозга [17].

Кальбиндин — внутриклеточный кальций-связывающий белок, регулирующий концентрацию ионов кальция в цитозоле, а следовательно — все кальций-зависимые механизмы повреждения и восстановления нейронов [11–13].

p38 — интегральный белок мембраны синаптических пузырьков, обеспечивает их контакт с цитоплазматической мембраной и участвует в процессе экзо- и эндоцитоза медиатора при передаче импульса. Иммуногистохимические методы выявления p38 используются для оценки синаптогенеза, а также синаптической плотности в нервной системе в различных модельных нейробиологических экспериментах [18].

NPY — 36-аминокислотный нейропептид, который действует как нейромедиатор в центральной и вегетативной нервной системе человека, содержится в тормозных интернейронах коры головного мозга, оказывает модулирующее действие [15, 16].

Мы полагаем, что в зоне длительных нарушений микроциркуляции КГМ активируются механизмы естественной защиты нейронных сетей от чрезмерного эксайтотоксического возбуждения и повреждения, которые морфологически проявляются в виде гипертро-

amount of the neuropeptide in CNC. In the main group the density of bodies of NPY-positive inhibitory interneurons was at the level of the comparison group and the relative area of NPY-immunoreactive structures (body processes) was significantly longer (Table 5).

Changes of cytoarchitectonics of CNC in chronic ischemia followed by rearrangement interneural relations demonstrate significantly reduced area of p38-positive material in the field of view (Table 6).

Thus in the excitatory pyramidal neurons axon synapses were damaged less than axon-dendrit /synapses. This was evidenced by the increase in chronic ischemic area fraction of p38-positive region within the areas of axosomatic (predominantly inhibitory) synapses in pyramidal neurons up to 56,6–61,5%.

Discussion. Therefore, in patients with chronic ischemia (main group) reduction of the total density of neurons is accompanied by increased expression of CNC markers NSE, calbindin, p38 and NPY in the surviving neurons. NSE — glycolytic enzyme (2-phospho-D-glycerate hydrolase), belonging to the enolase family, participates in the crucial stage of glycolysis by catalyzing transition of 2-O-phospho-glycerol acid to phosphoenolpyruvate. Immunocytochemical detecting the NSE is a good indicator of active neurons in different brain regions [17]. Calbindin, the intracellular calcium-binding protein that regulates the concentration of calcium ions into the cytosol and thus is responsible for all calcium-dependent mechanisms of injury and repair of neurons [11–13], as well as p38 that is an integral membrane protein of the synaptic vesicles, both contact with the cytoplasmic membrane and are involved in the endocytosis of exo- and mediator in the transmission pulse. Immunohistochemical methods that identify p38-IC might characterize synaptogenesis and synaptic density in the nervous system in different neurobiological experiments [18]. NPY, the 36-amino acid neuropeptide, which acts as a neurotransmitter in the central and autonomic nervous system, is concentrated within the brake cortex interneurons and provides modulating effect [15, 16]. We believe that in the area of long-term disturbances of microcirculation CNC activates natural mechanisms of neural networks to defend from excessive excitation and excitotoxic lesions that morphologically manifested as hypertrophy inhibitory interneurons with increased density of distribution.. It is likely that a denser

Mechanisms of the development of critical illness

фии тормозных интернейронов и увеличения плотности распределения их отростков. Вполне вероятно, что более плотная сеть отростков тормозных интернейронов блокирует внутрикорковое распространение возбуждающей импульсации от переживающих возбуждающих нейронов. Это повышает устойчивость нейронных сетей к ишемии и обеспечивает возможность реализации механизмов их компенсаторной реорганизации за счет гипертрофии сохранившихся нейронов, роста их отростков и синаптической пластичности [4].

Таким образом, при хронической ишемии коры головного мозга человека происходит реорганизация возбуждающих и тормозных нейронов, направленная на их защиту от механизмов эксайтотоксического повреждения и компенсаторное восстановление структурно-функционального состояния.

Имеются работы, в которых установлено, что после ишемии происходит реорганизация тормозных и возбуждающих нейронных сетей в результате активации механизмов нейропластичности [4, 9]. Выявлено увеличение экспрессии кальбиндина в нейронах после острой ишемии [10]. Это имеет существенное значение для обсуждения и объяснения результатов настоящего исследования потому, что NPY-иммунопозитивные интернейроны относятся к клеткам с высоким содержанием кальбиндина. Увеличение количества и большая сохранность интернейронов рассматривается, как результат компенсаторной экспрессии кальбиндина, регулирующего внутриклеточную концентрацию ионов кальция, который играет ключевую роль в инициации механизмов некроза и апоптоза [11–13].

Кроме того, известно, что экспрессия NPY служит защитным механизмом от кальциевой перегрузки при перевозбуждении нейронов. Действие NPY может быть связано с влиянием на микрососуды, пресинаптические Y2-рецепторы, ингибирующие выделение глутамата, и Y1-рецепторы (в пре- и постсинаптической структуре). Это способствует уменьшению вход ионов кальция в клетку и выделения глутамата в межклеточное пространство — блокаде основных механизмов эксайтотоксического повреждения нейронов при ишемии [14–16].

Таким образом, данные литературы [17–20] и результаты наших исследований о структурно-функциональном состоянии возбуждающих и тормозных нейро-

network of intracortical inhibitory interneurons blocks the spread of excitatory impulses from neurons experiencing excitation. These processes improve adaptation of neural networks to ischemia and enable implementation of compensatory mechanisms due to reorganizational hypertrophy resulting in surviving neuronal sprouting and increasing the synaptic plasticity [4]. Thus, in patients with chronic ischemic human cerebral cortex reorganization of excitatory and inhibitory neurons is induced to protect them from the excitotoxic damage and compensatory restoration of structural and functional state. There are studies that show that after ischemia the reorganization of inhibitory and excitatory neural networks occurs as a result of the activation mechanisms of neuroplasticity [4, 9]. The increased expression of calbindin in neurons after acute ischemia has been demonstrated [10].

It is essential to discuss and explain the results of the present study since data show that NPY-immunopositive interneurons are cells expressing calbindin. The increased number and greater safety of interneurons might be considered as a result of compensatory calbindin expression regulating intracellular calcium ion concentration, which plays a key role in the initiation mechanism of necrosis and apoptosis [11–13]. Furthermore, it is known that expression of NPY acts as a protective mechanism against calcium overload in overexcitation neurons. The action of NPY could be due to targeting microvessel Y2 presynaptic receptors and inhibition of the release of glutamate, as well as targeting the Y1 receptor (pre- and postsynaptic structures). This provides aid to reduce the entry of calcium ions into the cell and release of glutamate into the extracellular space — basic mechanisms that block excitotoxic neuronal damage during ischemia [14–16]. Thus the available data [17–20] and the results of our studies on the structural and functional state of the excitatory and inhibitory neurons CNC contribute to understanding of the role of natural amplification mechanisms of inhibition of neuronal activities to protection the human brain in chronic ischemia from excitotoxic neuronal damage.

нов КГМ могут улучшить понимание роли естественных механизмов усиления торможения для защиты головного мозга человека при хронической ишемии от эксайтотоксического повреждения нейронов.

Литература

1. Bystron I., Blakemore C., Rakic P. Development of the human cerebral cortex: boulder committee revisited. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9 (2): 110–122. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2252>. PMID: 18209730
2. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A.R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83 (2): 177–180. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.20733>. PMID: 16385580
3. Fiala J.C. Reconstruct: a free editor for serial section microscopy. *J. Microscop.* 2005; 218 (Pt 1): 52–61. PMID: 15817063
4. Akulinin V.A., Belichenko P.V., Dahlström A. Quantitative analysis of synaptophysin immunoreactivity in human neocortex after cardiac arrest: confocal laser scanning microscopy study. *Resuscitation.* 1998; 39 (3): 207–213. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(98\)00133-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(98)00133-6). PMID: 10078811
5. Сергеев А.В., Степанов С.С., Акулинин В.А., Мыцки А.В., Разумовский В.С., Беличенко П.В. Проблемы сравнительного изучения

References

1. Bystron I., Blakemore C., Rakic P. Development of the human cerebral cortex: boulder committee revisited. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9 (2): 110–122. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2252>. PMID: 18209730
2. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A.R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83 (2): 177–180. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.20733>. PMID: 16385580
3. Fiala J.C. Reconstruct: a free editor for serial section microscopy. *J. Microscop.* 2005; 218 (Pt 1): 52–61. PMID: 15817063
4. Akulinin V.A., Belichenko P.V., Dahlström A. Quantitative analysis of synaptophysin immunoreactivity in human neocortex after cardiac arrest: confocal laser scanning microscopy study. *Resuscitation.* 1998; 39 (3): 207–213. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(98\)00133-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(98)00133-6). PMID: 10078811
5. Sergeyev A.V., Stepanov S.S., Akulinin V.A., Mytsik A.V., Razumovsky V.S., Belichenko P.V. Problemy sravnitel'nogo izucheniya strukturno-funktsion-

- структурно-функционального состояния нейронов в аутопсийном и биопсийном материале неокортекса человека. *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2014; 3 (2): 36–46.
6. Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Сергеев А.В., Ларионов П.М. Иммунофлуоресцентная верификация и морфометрия аксомагических сигналов неокортекса человека при острой и хронической ишемии. *Морфологические ведомости*. 2012; 3: 53–60.
 7. Сергеев А.В., Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С. Морфофункциональная характеристика возбуждающих и тормозных нейронов лобной коры большого мозга человека при хронической ишемии. *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2013; 2 (3): 37–45.
 8. Сергеев А.В., Степанов С.С., Акулинин В.А., Мыщик А.В. Иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика NPY-позитивных нейронов в различных полях мозга человека при хронической ишемии. *Вестн. новых мед. технологий*. 2013; 20 (4): 102–108.
 9. Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика межнейронных взаимоотношений лобной коры большого мозга человека при острой и хронической ишемии. *Вестн. Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013; 11 (3): 154–160.
 10. Yenari M.A., Minami M., Sun G.H., Meier T.J., Kunis D.M., Mc Laughlin J.R., Ho D.Y., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Calbindin d28k overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2001; 32 (4): 1028–1035. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.4.1028>. PMID: 11283407
 11. Buritica E., Villamil L., Guzman F., Escobar M.I., Garcia-Cairasco N., Pimienta H.J. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. *J. Neurotrauma*. 2009; 26 (12): 2145–2155. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.0894>. PMID: 19645526
 12. Druga R. Neocortical inhibitory system. *Folia Biol. (Praha)*. 2009; 55 (6): 201–217. PMID: 20163769
 13. Desgent S., Boire D., Pito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience*. 2010; 171 (4): 1326–1340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.016>. PMID: 20937364
 14. Aoki C., Pickel V.M. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with GABAergic and non-GABAergic neurons. *J. Neurosci.* 1989; 9 (12): 4333–4354. PMID: 2687439
 15. Jovanović A.A., Babović S.S., Damjanović A., Puskas L., Lazić D., Cvetić T., Jasović-Gasić M. The role of C-Fos protein, somatostatin and neuropeptide Y in the pathogenesis of ischemic brain injuries based on animal model of cerebral ischemia. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (3): 847–852. PMID: 24308227
 16. Duszczak M., Ziembowicz A., Gadamski R., Wieronska J.M., Smialowska M., Lazarewicz J.W. Changes in the NPY immunoreactivity in gerbil hippocampus after hypoxic and ischemic preconditioning. *Neuropeptides*. 2009; 43 (1): 31–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2008.09.008>. PMID: 19012964
 17. Yardimoğlu M., Ilbay G., Dalcik C., Dalcik H., Sahin D., Ates N. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures. *Int. J. Neurosci.* 2008; 118 (7): 981–983. <http://dx.doi.org/10.1080/00207450701769232>. PMID: 18569155
 18. Downes E.C., Robson J., Grailly E., Abdel-All Z., Xuereb J., Brayne C., Holland A., Honer W.G., Mukaetova-Ladinska E.B. Loss of synaptophysin and synaptosomal-associated protein 25-kDa (SNAP-25) in elderly Down syndrome individuals. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34 (1): 12–22. PMID: 18005332
 19. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева Е.В., Левиков Д.И., Сунгуров В.А., Скрипкин Ю.В. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана или тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и фентанила у пациентов с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 41–47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>
 20. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотноков Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клеток 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>
 21. Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Волков А.В. Влияния иммуоактивных препаратов на функциональное восстановление мозга и стероидные гормоны в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>
 22. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глимального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
- Поступила 09.04.14
- alnego sostoyaniya neuronov v autopsiinom i biopsiinom materiale neokorteksa cheloveka. [Problems in the comparative study of the structure and function of neurons in human neocortex autopsy and biopsy specimens]. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2014; 3 (2): 36–46. [In Russ.]
6. Mytsik A.V., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Sergeyev A.V., Larionov P.M. Immunofluorescent verification and morphometry of axosomatic synapses of the human neocortex in acute and chronic ischemia. *Morfologicheskie Vedomosti*. 2012; 3: 53–60. [In Russ.]
 7. Sergeyev A.V., Mytsik A.V., Akulinin V.A., Stepanov S.S. Morfofunktsionalnaya kharakteristika vozbuzhdayushchikh i tormoznykh neuronov lobnoi kory bolshogo mozga cheloveka pri khronicheskoi ishemii. [Morphofunctional characteristics of excitatory and inhibitory neurons in the human frontal cerebral cortex in chronic ischemia]. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2013; 2 (3): 37–45. [In Russ.]
 8. Sergeyev A.V., Stepanov S.S., Akulinin V.A., Mytsik A.V. Immunogistokhimicheskaya i morfometricheskaya kharakteristika NPY-pozitivnykh neuronov v razlichnykh polyakh mozga cheloveka pri khronicheskoi ishemii. [Immunohistochemical and morphometric characteristics of NPY-positive neurons in different human brain fields in chronic ischemia]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2013; 20 (4): 102–108. [In Russ.]
 9. Mytsik A.V., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Larionov P.M. Immunogistokhimicheskaya i morfometricheskaya kharakteristika mezheironnykh vzaimootnoshenii lobnoi kory bolshogo mozga cheloveka pri ostroi i khronicheskoi ishemii. [Immunohistochemical and morphometric characteristics of interneuron relationships in the human frontal cerebral cortex in acute and chronic ischemia]. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya, Klinicheskaya Meditsina*. 2013; 11 (3): 154–160. [In Russ.]
 10. Yenari M.A., Minami M., Sun G.H., Meier T.J., Kunis D.M., Mc Laughlin J.R., Ho D.Y., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Calbindin d28k overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2001; 32 (4): 1028–1035. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.4.1028>. PMID: 11283407
 11. Buritica E., Villamil L., Guzman F., Escobar M.I., Garcia-Cairasco N., Pimienta H.J. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. *J. Neurotrauma*. 2009; 26 (12): 2145–2155. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.0894>. PMID: 19645526
 12. Druga R. Neocortical inhibitory system. *Folia Biol. (Praha)*. 2009; 55 (6): 201–217. PMID: 20163769
 13. Desgent S., Boire D., Pito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience*. 2010; 171 (4): 1326–1340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.016>. PMID: 20937364
 14. Aoki C., Pickel V.M. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with GABAergic and non-GABAergic neurons. *J. Neurosci.* 1989; 9 (12): 4333–4354. PMID: 2687439
 15. Jovanović A.A., Babović S.S., Damjanović A., Puskas L., Lazić D., Cvetić T., Jasović-Gasić M. The role of C-Fos protein, somatostatin and neuropeptide Y in the pathogenesis of ischemic brain injuries based on animal model of cerebral ischemia. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (3): 847–852. PMID: 24308227
 16. Duszczak M., Ziembowicz A., Gadamski R., Wieronska J.M., Smialowska M., Lazarewicz J.W. Changes in the NPY immunoreactivity in gerbil hippocampus after hypoxic and ischemic preconditioning. *Neuropeptides*. 2009; 43 (1): 31–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2008.09.008>. PMID: 19012964
 17. Yardimoğlu M., Ilbay G., Dalcik C., Dalcik H., Sahin D., Ates N. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures. *Int. J. Neurosci.* 2008; 118 (7): 981–983. <http://dx.doi.org/10.1080/00207450701769232>. PMID: 18569155
 18. Downes E.C., Robson J., Grailly E., Abdel-All Z., Xuereb J., Brayne C., Holland A., Honer W.G., Mukaetova-Ladinska E.B. Loss of synaptophysin and synaptosomal-associated protein 25-kDa (SNAP-25) in elderly Down syndrome individuals. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34 (1): 12–22. PMID: 18005332
 19. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeleva E.V., Levikov D.I., Sungurov V.A., Skripkin Yu.V. Ingalyatsionnaya induktsiya i podderzhanie anestezii na osnove sevoflurana ili totalnaya vnutrivennaya anesteziya na osnove propofola i fentanila u patsientov s soputstvuyushchei distsirkulyatornoy entsefalopatiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhalational induction and maintenance of sevoflurane-based anesthesia or total intravenous anesthesia using propofol and fentanyl in patients with concomitant dyscirculatory encephalopathy. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 41–47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>. [In Russ.]
 20. 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 obosnovaniye

Mechanisms of the development of critical illness

- применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *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.]
21. Zarzhetsky Yu.V., Moroz V.V., Volkov A.V. Vliyaniya immunoaktivnykh preparatov na funktsionalnoe vosstanovlenie mozga i steroidnye gormony v postreanimatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of immunoactive drugs on postresuscitation processes in the brain and steroid hormones. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>. [In Russ.]
22. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neirotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozghechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the expression of glial-derived neurotrophic factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]

Submitted 09.04.14

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ
ПО РЕАНИМАЦИИ

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

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

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА НА ФУНКЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ.

В. В. Лазарев¹, К. Р. Ермолаева¹, В. С. Кочкин², Л. Е. Цыпин¹,
Т. Г. Попова¹, Д. В. Николаев³, А. А. Бологов², Н. Н. Ваганов²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Республиканская детская клиническая больница Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, Ленинский прспект, д. 117

³ Научно-технический центр «Медасс», Москва, Россия
101000, Москва, Чистопрудный бульвар, д. 12

Effect of Succinate-Containing Infusion Solution on Cellular Structures in Children in the Perioperative Period

V. V. Lazarev¹, K. R. Ermolaeva¹, V. S. Kochkin², L. E. Tsypin¹, T. G. Popova¹,
D. V. Nikolaev³, A. A. Bologov², N. N. Vaganov²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

² Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health, Moscow, Russia
117, Leninsky Prospect, Moscow 117997

³ Medas Research and Technical Center, Moscow, Russia
12, Chistoprudnyi Boulevard, Moscow 101000

Цель исследования. Оценить влияние кристаллоидного полиионного раствора Реамберин 1,5% на состояние клеточных структур в периоперационном периоде у детей. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование у 117 детей в возрасте от 1 до 18 лет при различных хирургических вмешательствах на фоне анестезии севофлураном, фентанилом, рокурониумом и с оценкой по ASA I–II. В основную группу были включены 55 детей, за 20 минут до окончания оперативного вмешательства базисная инфузионная терапия заменялась на инфузионный раствор «1,5% Реамберин». В группу сравнения включены 62 ребенка, у которых за 20 минут до окончания оперативного вмешательства базисная инфузионная терапия заменялась на 0,9% раствор NaCl. В основной и контрольной группе растворы вводились в дозе 6–10 мл/кг/сут в зависимости от возраста пациентов со скоростью 2 мл/мин. **Результаты.** Установлено, что 1,5% Реамберин способствует более раннему и значимому улучшению функции клеточных структур в периоперационном периоде у детей. **Ключевые слова:** инфузионная терапия, клеточные структуры, фазовый угол, сукцинатсодержащий раствор, дети.

Objective: to evaluate the effect of a 1.5% crystalloid polyionic Reamberin solution on cellular structures in children in the perioperative period. **Subjects and methods.** A randomized prospective study was conducted in 117 children aged 1 to 18 years during different surgical interventions under anesthesia with sevoflurane, fentanyl, or rocuronium to provide ASA I–II estimates. A study group included 55 children, in whom basic infusion therapy was switched to infusions of 1.5% Reamberin solution 20 minutes before the end of a surgical intervention. A comparison group comprised 62 children, in whom basic infusion therapy was switched to infusions of 0.9% NaCl solution 20 minutes before the end of surgery. In the study and control groups, the solutions were administered in a dose of 6–10 ml/kg depending on age at a rate of 2 ml/min. **Results.** 1.5% Reamberin solution was found to contribute to earlier and significant improvement in the function of cellular structures in children in the perioperative period. **Key words:** infusion therapy, cellular structures, phase angle, succinate-containing solution, children.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-33-38

Введение	Introduction
Применение препаратов, обладающих цитопротекторными свойствами, имеет важное значение в про-	The use of cytoprotective drugs has a crucial impact on prophylaxis of perioperational complications [1–4].
Адрес для корреспонденции: Лазарев Владимир Викторович E-mail: lazarev_vv@inbox.ru	Correspondence to: Lazarev Vladimir Viktorovich E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

филаксии периперационных осложнений [1–4]. При оперативных вмешательствах в условиях общей анестезии наряду с повреждающими факторами хирургической агрессии имеют место и негативные влияния препаратов анестезии, оказывающих опосредованное и/или прямое воздействие на клеточные мембраны различных органов и систем [5]. Одной из задач анестезиологии является предупреждение негативного воздействия операционной травмы и проводимой анестезии на пациента, что достигается различными методами, включая использование более современных органопротекторных анестетиков [6], уменьшение дозы вводимых препаратов, применение адьювантов, использование эффектов синергизма и др. В настоящее время для оценки функции клеточных мембран, как одного из интегральных показателей повреждающего и защитного действия используемых медикаментов и иных факторов, в клинических условиях используется фазовый угол биоимпеданса тела. Фазовый угол — это арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для некоторой частоты тока. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность тканей: считается, что чем выше фазовый угол, тем лучше состояние тканей [7]. В клинике фазовый угол служит интегральным показателем, характеризующим интенсивность деструктивных процессов и нарушение упорядоченности клеточных структур организма. По шкале (Selberg O., Selberg D., 2002) [8] его отклонение от нормальных значений (5,4–7,8) в сторону их повышения интерпретируется как положительный критерий состояния клеточных структур и способности к высокой метаболической активности, пониженные значения (4,4–5,4) — носят обратный характер. Таким образом, можно сделать вывод, что фазовый угол — это параметр, отражающий состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ.

Цель исследования — оценка влияния кристаллоидного полиионного раствора Реамберин 1,5% на состояние клеточных структур в периперационном периоде у детей.

Материал и методы

Исследования проведены у 117 пациентов (табл. 1) в возрасте от 1 до 18 лет с оценкой по ASA I–II при плановых хирургических вмешательствах. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й, основной группе (ОГ), ($n=55$) за 20 мин до окончания оперативного вмешательства базисная инфузионная терапия заменялась на инфузионный раствор «1,5% Реамберин», во 2-й, контрольной группе (КГ), ($n=62$) — на 0,9% раствор NaCl в том же режиме и объеме введения. Пациенты основной и контрольной группы были разделены на 3 подгруппы, согласно возрасту: 1 подгруппа — 1–3 года; 2 подгруппа — 3–12 лет; 3 подгруппа — 12–18 лет. Исследуемые растворы вводили в дозе: 10 мл/кг/сут в возрасте 1–3 года, 8 мл/кг/сут в возрасте 3–12 лет и 6 мл/кг/сут в возрасте 12–18 лет со скоростью 2 мл/мин.

Индукцию анестезии осуществляли севофлураном в концентрации 8% в потоке 100% O_2 , 8 л/мин. Миоплегию выполняли рокуронием 0,6 мг/кг для интубации трахеи и в дальнейшем 0,6 мг/кг в час. Поддержание анестезии проводили севофлураном 2,5–3,5% в воздушно-кислородной смеси при O_2 не более 40%. Аналгезию выполняли болюсным введением фентанила 0,005% в дозе 3–5 мкг/кг в час.

Во время операции под общей анестезией, в дополнение к повреждающим факторам хирургической агрессии существуют негативные влияния препаратов анестезии, которые непосредственно и/или косвенно влияют на клеточные мембраны различных органов и систем [5]. Одной из задач анестезиологии является предотвращение негативного влияния хирургической травмы и проводимой анестезии на пациента, что достигается различными методами, включая позднее использование орган-защитных анестетиков [6], уменьшение дозы вводимых препаратов, применение адьювантов, использование эффектов синергизма и др. В настоящее время для оценки функции клеточных мембран, как одного из интегральных показателей повреждающего и защитного действия используемых медикаментов и иных факторов, в клинических условиях используется фазовый угол биоимпеданса тела. Фазовый угол — это арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для некоторой частоты тока. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность тканей: считается, что чем выше фазовый угол, тем лучше состояние тканей [7]. В клинике фазовый угол служит интегральным показателем, характеризующим интенсивность деструктивных процессов и нарушение упорядоченности клеточных структур организма. По шкале (Selberg O., Selberg D., 2002) [8] его отклонение от нормальных значений (5,4–7,8) в сторону их повышения интерпретируется как положительный критерий состояния клеточных структур и способности к высокой метаболической активности, пониженные значения (4,4–5,4) — носят обратный характер. Таким образом, можно сделать вывод, что фазовый угол — это параметр, отражающий состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ.

Цель исследования: оценка влияния кристаллоидного полиионного раствора Реамберин 1,5% на состояние клеточных структур в периперационном периоде у детей.

Materials and Methods

The studies were performed in 117 patients (Table. 1) aged 1 to 18 years with ASA 1–2 during elective surgeries. The patients were divided into two groups: in the first group — treatment group (TG), ($n=55$) the background infusion therapy was substituted for «1.5% Reamberin» infusion solution 20 minutes before the end of surgery, while in the second group — control group (CG), ($n=62$) — for 0.9% NaCl solution in the same amount and mode of administration. Patients of both treatment and control groups were divided into three subgroups according to age: 1 to 3 years old (subgroup 1); 3 to 12 years old (subgroup 2); 12 to 18 years old (subgroup 3). Test solutions were administered in a dose of 10 ml/kg/day for 1 to 3 year olds, 8 ml/kg/day for 3 to 12 year olds, and 6 ml/kg/day for 12 to 18 year olds at a rate of 2 ml/min.

Anesthesia was induced with sevoflurane 8% in 100% O_2 , 8 l/min. Myoplegia was rocuronium 0.6 mg/kg for intubation of the trachea and subsequently 0.6 mg/kg/hour. Anesthesia was maintained with 2.5–3.5% sevoflurane in air and oxygen mixture (no more than 40% of O_2). Analgesia was provided with a bolus injection of 0.005% fentanyl in a dose of 3–5 μ g/kg/hour.

In both groups, the background infusion therapy was performed with a solution of Sterofundin and 6% HES (130/0.4) at a ratio of 6:1 at the rate of 10–15 ml/kg/hour, depending on the nature and extent of surgery.

Indicators were recorded by means of portable bioimpedance analyzer «ABC-01 MEDASS» with the use of the bioelectrical indicator, i.e. the magnitude of the phase angle.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Parameters	Subgroups	Value of parameters in groups		P
		treatment (n=55)	control (n=62)	
Average age, years	1	1±0.5	1.5±0.5	0.125
	2	8±2.6	6±2.3	0.067
	3	15±1.9	14.5±1.4	0.926
Body weight, kg	1	12±2.8	12±2.1	0.347
	2	28±15	21±8	0.136
	3	57.5±15.9	55±15.4	0.422
Duration of surgery, min	1	70±34.1	85±33.6	0.235
	2	75±38.4	70±33.4	0.637
	3	72.5±36.9	77.5±48.4	0.528
Duration of anesthesia, min	1	120±34.8	130±38.9	0.388
	2	120±44.7	105±38.3	0.559
	3	130±45.3	120±53.6	0.384

Note (примечание): Parameters — показатели; value of parameters in groups — значение показателей в группах; treatment group — основная группа; control group — контрольная группа; average age, years — средний возраст, годы; body weight, kg — масса тела, кг; duration of surgery, min — продолжительность операции, мин; duration of anesthesia, min — продолжительность наркоза, мин. Subgroups treatment group — подгруппы основной группы: 1 — n=14; 2 — n=23; 3 — n=18. Subgroups of control group — подгруппы контрольной группы: 1 — n=18; 2 — n=23; 3 — n=21.

Таблица 2. Изменение показателя фазового угла у детей на различных этапах исследования (M±m; n=117).
Table 2. Variation of the phase angle value in children at different stages of the investigation (M±m; n=117).

Subgroups of patients, n	Solution	Variation of phase angle value in the stages of the investigation			
		Initial value (after induction of anesthesia)	Prior to infusion of test solution	30 minutes after start of infusion of test solution	60 minutes after start of infusion of test solution
1 (1 to 3 year olds); n=32	1.5% Reamberin (n=14)	4.53±0.8	4.43±0.8	5.77±1.2	4.3±0.8
	0.9% NaCl (n=18)	4.75±0.7	4.45±0.7	4.24±0.8	4.81±1
2 (3 to 12 year olds); n=46	1.5% Reamberin (n=23)	5.8±0.8	5.97±0.8	7±1.7	7.1±0.9
	0.9% NaCl (n=23)	6±1.7	6±1.8	6.1±1.2	6.3±1.9
3 (12 to 18 year olds); n=39	1.5% Reamberin (n=18)	7.3±1.7	6.8±0.9	8.8±1.7	7.94±2.6
	0.9% NaCl (n=21)	7.3±2.1	7±1.6	7.8±1.8	7.3±1.8

Note (примечание): Variation of phase angle value in the stages of the investigation — изменения показателей фазового угла на этапах исследования; Subgroups of patients, n — подгруппы больных, n; solution — раствор; initial value (after induction of anesthesia) — исходное значение (после вводной анестезии); prior to infusion of test solution — перед введением исследуемого раствора; 30 minutes after start of infusion of test solution — через 30 минут с начала введения исследуемого раствора; 60 minutes after start of infusion of test solution — через 60 минут с начала введения исследуемого раствора; subgroup 1 (1 to 3 year olds) — 1 подгруппа (1–3 года); subgroup 2 (3 to 12 year olds) — 2 подгруппа (3–12 лет); subgroup 3 (12 to 18 year olds) — 3 подгруппа (12–18 лет); reamberin — реамберин; variation of phase angle value in the stages of the investigation — изменение показателя фазового угла на этапах исследования.

В обеих группах базисную инфузионную терапию осуществляли раствором Стерофундина и ГЭК 6% (130/0,4) в соотношении 6:1 из расчета 10–15 мл/кг/час в зависимости от характера и объема оперативного вмешательства.

Регистрацию показателей проводили при помощи портативного биоимпедансного анализатора «АВС-01 МЕДАСС» с использованием биоэлектрического показателя-величины фазового угла.

Для оценки достоверности полученных результатов весь цифровой материал был подвергнут статистической обработке по общим правилам вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Для сравнения полученных результатов в контрольной и основной группе было выделено 4 этапа измерения:

To assess the reliability of the obtained results, all digital material has been statistically analyzed according to general rules of variation statistics using Statistica 10 software package.

Results and Discussion

To compare the results obtained in the control and treatment groups, the measurement was divided into four stages:

1. initial value (after induction of anesthesia);
 2. prior to infusion of test solution;
 3. 30 minutes after starting the infusion of test solution;
 4. 60 minutes after start of infusion of test solution;
- During the period between the 3rd and 4th stages of investigation, CG and TG patients were in the post anes-

Critical illness in pediatry

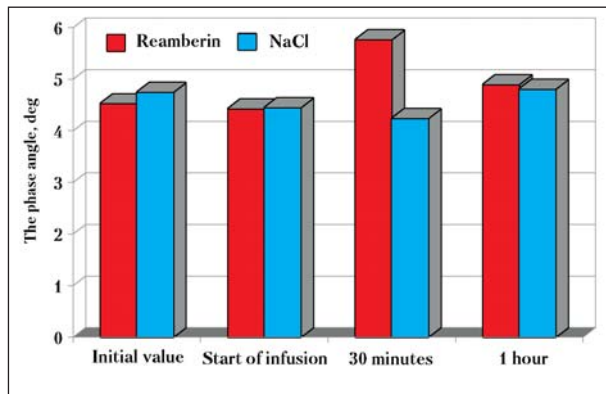


Рис. 1. Динамика изменений фазового угла в 1 возрастной подгруппе (1-3 года).

Fig. 1 Dynamics of changes in the phase angle in age subgroup 1 (1 to 3 year olds).

Note (примечание). Here and fig. 2, 3 (здесь и на рис. 2, 3): initial value — исходное значение; start of infusion — начало инфузии; 30 minutes — через 30 мин; 1 hour — через 1 час; reamberin — реамберин. The X-axis presents the stages of the performed investigation — по оси X представлены этапы проведенного исследования; the Y-axis shows the values of the phase angle (deg.) — по оси Y представлены значения фазового угла (град.).

1. Исходное значение (после вводной анестезии);
2. Перед введением исследуемого раствора;
3. Через 30 минут с начала введения исследуемого раствора;
4. Через 60 минут с начала введения исследуемого раствора;

В период между 3 и 4 этапом исследований пациенты в КГ и ОГ находились в палате пробуждения, лежа на спине в состоянии физического и эмоционального покоя.

В таблице 2 показано изменение показателя фазового угла у пациентов 3-х возрастных подгрупп в зависимости от применяемого инфузионного раствора на четырех этапах проводимого исследования.

Динамика изменений фазового угла представлена на рис. 1–3:

Как видно из диаграммы 1.1 на момент начала инфузии исследуемых растворов отмечается наименьшее значение фазового угла, что объясняется действием препаратов для анестезии на клеточные структуры. Дальнейшее повышение значений фазового угла является следствием активизации пациента, так как именно с окончанием оперативного вмешательства задачей врача-анестезиолога служит пробуждение пациента и перевод в палату пробуждения. На рис. 1 мы видим, что наибольшие изменения фазового угла отмечались через 30 минут после начала инфузии у группы, получавшей 1,5% раствор Реамберина. Значение фазового угла возросло на 27% в сравнении с исходным значением ($p=0,011$) и на 30% относительно начала инфузии ($p=0,023$) исследуемого раствора (1,5% Реамберин). У контрольной группы, получавшей 0,9% раствор NaCl, значение фазового угла существенно не изменялись. Лишь через 1 час ($p=0,032$) после начала инфузии 0,9%

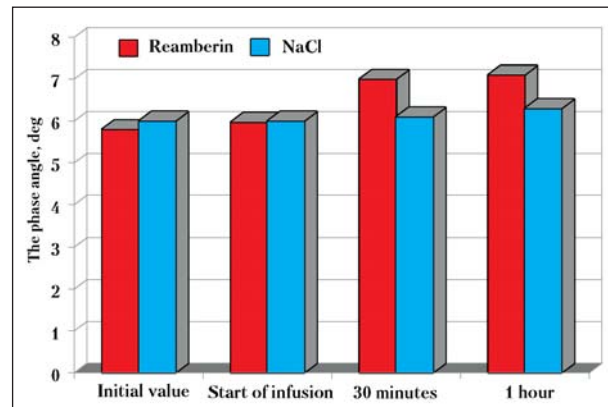


Рис. 2. Динамика изменений фазового угла у 2 возрастной подгруппы (3–12 лет).

Fig. 2. Dynamics of changes in the phase angle in age subgroup 2 (3 to 12 year olds).

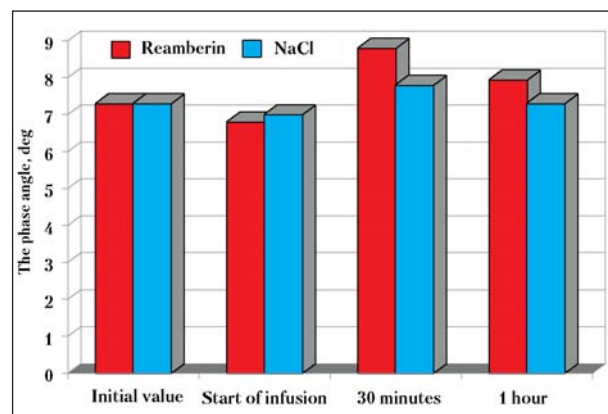


Рис. 3. Динамика изменений фазового угла у 3 возрастной подгруппы (12–18 лет).

Fig. 3. Dynamics of changes in the phase angle in age subgroup 3 (12 to 18 year olds).

thetia care unit, lying on their backs in a state of physical and emotional rest.

Table 2 shows the change in the indicator of the phase angle in patients of three age subgroups, depending on the used infusion solution at four stages of the performed investigation.

Dynamics of changes in the phase angle is presented in Fig. 1–3:

As shown in Fig. 1, the start of infusion of test solutions is characterized by the smallest value of the phase angle due to the effect, which anesthetic drugs have on cellular structures. A further increase in the values of the phase angle is a consequence of activation of the patient, as exactly after the end of surgery the task of an anesthesiologist is the awakening and transfer of the patient to the post anesthesia care unit. From Fig. 1 it is evident that the greatest changes in the phase angle are observed in 30 minutes after the start of infusion in the group receiving 1.5% Reamberin solution. The value of the phase angle increased by 27% compared to the initial value ($p=0.011$) and by 30% compared with the start of infusion ($p=0.023$) of the test solution (1.5% Reamberin). In the control group

NaCl регистрировалось нарастание значений фазового угла на 8,2%, что свидетельствует о более медленном восстановлении состояния клеток организма, общей работоспособности и интенсивности обмена веществ.

Рассматривая динамику изменения величины фазового угла у пациентов 2 возрастной подгруппы (3–12 лет) мы видим, что параметры носят практически одинаковый характер при регистрации исходного значения и момента начала инфузии исследуемых растворов. Это объясняется действием анестетиков на клеточные структуры организма. Дальнейшее возрастание значений фазового угла мы видим с 30 минуты инфузии 1,5% реамберина на 21% ($p=0,031$) и через 1 час инфузии на 22% ($p=0,0034$) в сравнении с исходными данными. У группы, получавшей 0,9% раствор NaCl, значение фазового угла через 30 минут инфузии возросло лишь на 2% ($p=0,026$) и на 5% через 1 час инфузии ($p=0,04$) в сравнении с исходными данными пациентов.

У пациентов 3 возрастной подгруппы значения фазового угла были минимальны на момент начала инфузии исследуемых препаратов, что также объясняется отрицательным действием общих анестетиков на клеточные структуры организма. Дальнейшее нарастание значений фазового угла отмечается на 30 минуте исследуемых растворов. Как видно из рисунка, максимальное значение отмечается у группы получавшей 1,5% раствор Реамберина, и составило 21% ($p=0,0015$) в сравнении с исходным значением. Но также и у группы, получавшей 0,9% раствор NaCl, мы видим возрастание фазового угла на 7% ($p=0,001$) в сравнении с исходными параметрами. Но через 1 час после начала инфузии исследуемых растворов, когда пациенты находились в палате пробуждения, величина фазового угла оставалась высокой лишь у группы, получавшей 1,5% Реамберин на 9% ($p=0,0034$) в сравнении с исходными значениями. Тогда как у группы, получавшей 0,9% раствор NaCl значение фазового угла снизилось на 6% ($p=0,001$) в сравнении с 3 этапом проводимого исследования.

Таким образом, отмечалась положительная тенденция от применения сукцинат содержащего инфузионного раствора 1,5% Реамберина в нарастании значений фазового угла, свидетельствующих о положительном влиянии на состояние клеточных структур организма у всех 3 возрастных подгрупп.

Давайте вспомним факторы, связанные с механизмом наркотического действия нейтральных газов, которые включают гистотоксическую гипоксию, угнетение метаболизма, стабилизацию клеточной мембраны, приводящую к блокаде ионной проницаемости, подавлению функции натриевого насоса, увеличению продукции ингибиторов (гамма-аминомасляной кислоты) и нарушению образования аденозинтрифосфата. Первый включает влияние нейтральных газов на системы дыхательных ферментов, второй - на структуру или взаимодействие с некоторыми участками нейрона, такими как клеточная мембрана. Сукцинат, входящий в состав 1,5% раствора Реамберина, активно трансфор-

receiving 0.9% NaCl solution, phase angle values have not significantly changed. Only in 1 hour ($p=0.032$) after the start of infusion of 0.9% NaCl, an increase in phase angle values by 8.2% was recorded, which indicates a slower recovery of the state of the cells of the organism, overall performance, and metabolic activity.

Considering the dynamics of change in values of the phase angle in patients of age subgroup 2 (3 to 12 year olds), we see that the parameters are almost of the same nature when recording the initial value and the start of the infusion of test solutions. This is due to the effect, which anesthetics have on the cellular structures of the body. We see that phase angle values further increase by 21% ($p=0.031$) starting from the 30th minute of infusion of 1.5% reamberin and by 22% ($p=0.0034$) after 1 hour of infusion, in comparison with the original data. In the group receiving the 0.9% NaCl solution, the phase angle value after 30 minutes of infusion increased only by 2% ($p=0.026$) and by 5% after 1 hour of infusion ($p=0.04$) compared with the original data of the patients.

In patients of age subgroup 3, phase angle values were minimal at the start of the infusion of test drugs, which is also explained by the negative effect, which general anesthetics have on the cellular structures of the body. Further increase in the values of the phase angle was noted on the 30th minute of test solutions. Figure demonstrates that the maximum value is observed in the group receiving 1.5% Reamberin solution and amounted 21% ($p=0.0015$) in comparison with the initial value. In the group receiving 0.9% NaCl solution, there was also an increase in phase angle by 7% ($p=0.001$) in comparison with the original parameters. One hour after the start of infusion of test solutions, when patients were in the post anesthesia care unit, the phase angle value was high only in the group receiving 1.5% Reamberin (differences by 9%, $p=0.0034$) compared with the initial values. In the group receiving 0.9% NaCl solution the phase angle value decreased by 6% ($p=0.001$) in comparison with stage 3 of the performed investigation.

Thus, there was a positive trend from the administration of succinate-containing infusion solution 1.5% Reamberin in the growth of phase angle values, which indicates a positive effect on the cellular structures of the body in all three age subgroups.

Factors associated with the mechanism of narcotic action of neutral gases include toxic hypoxia, depression of metabolism, cell membrane stabilization due to blocking of ion permeability, inhibition of the sodium pump, increased production of inhibitory compounds (gamma-aminobutyric acid) and interference with ATP production. The first factor includes the effect of neutral gases on respiratory enzyme systems, the second one affects the structure or interaction with some components of the neurons, such as the cell membrane. Succinate, which is a component of 1.5% Reamberin solution, is actively converted into pyruvate, which is «locked» on the border with the Krebs cycle [9]. Reamberin causes a decrease in lactate levels and creates optimal conditions for the reductive carboxylation of pyruvate to convert it into malate [10]. In simple terms, we

мируется в пируват, который «запирается» на границе с циклом Кребса [9]. Реамберин вызывает снижение уровня лактата и создает оптимальные условия для восстановительного карбоксилирования пирувата с превращением его в малат [10]. Говоря простыми словами, мы способны воздействовать на скорость восстановления метаболической активности путем активизации клеточных механизмов.

Заключение

Данные исследования свидетельствовали о более раннем и значимом улучшении функции клеточных структур у пациентов, получавших Реамберин 1,5% в сравнении с пациентами, получавшими 0,9% раствор NaCl.

Литература

1. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников 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>
2. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., 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>
3. Александрович Ю.С., Пишенисов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
4. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-78>
5. Бунятян А.А. (ред.). Руководство по анестезиологии. М.: Медицина; 1994: 71.
6. Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Левиков Д.И., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Кардио- и нейропротекция ингаляционными анестетиками в нейрохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 3: 5–11.
7. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука; 2009: 22.
8. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002; 86 (6): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-001-0570-4>. PMID: 11944099
9. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. СПб.; 2011: 11.
10. Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии — 1,5% раствора реамберина. СПб.; 2002: 19.

Поступила 06.05.14

are able to influence the rate of recovery of metabolic activity by activating cellular mechanisms.

Conclusion

The investigation data showed earlier and significant improvement in the function of cellular structures in patients receiving 1.5% Reamberin compared with patients receiving 0.9% NaCl solution.

References

1. 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 anesteziologii. *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.]
2. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshev A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta 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.]
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
4. Orlov Yu.P., Govorova N.V. Rol suksinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-78>. [In Russ.]
5. Bunyatyan A.A. (red.). Rukovodstvo po anesteziologii. [A guide to reanimatology]. Moscow: Meditsina Publishers; 1994: 71. [In Russ.]
6. Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Cherpakov R.A., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V. Kardio- i neiroprotektsiya ingalyatsionnymi anestetikami v neirokhirurgii. [Cardio and neuroprotection by using inhaled anesthetics in neurosurgery]. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2014; 3: 5–11. [In Russ.]
7. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedansnyi analiz sostava tela cheloveka. [Bioelectric impedance analysis of human body composition]. Moscow: Nauka; 2009: 22. [In Russ.]
8. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002; 86 (6): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-001-0570-4>. PMID: 11944099
9. Yakovlev A.Yu. Reamberin v praktike infuzionnoi terapii kriticheskikh sostoyanii. Prakticheskie rekomendatsii. [Reamberin in the practice of infusion therapy for critical conditions. Practical guidelines]. Sankt-Peterburg; 2011: 11. [In Russ.]
10. Obolensky S.V. Reamberin — novoe sredstvo dlya infuzionnoi terapii v praktike meditsiny kriticheskikh sostoyanii. Metodicheskie rekomendatsii po meditsinskim aspektam primeniya novogo sredstva infuzionnoi terapii — 1,5% rastvora reamberina. [Reamberin is a new agent for infusion therapy in the practice of infusion therapy for critical conditions. Guidelines for the medical aspects of using the new agent 1.5% reamberin solution for infusion therapy]. Sankt-Peterburg; 2002: 19. [In Russ.]

Submitted 06.05.14

РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. В. Лихванцев^{1,2}, Ю. В. Ильин³, Е. А. Шмелева^{1,2},
М. П. Данилов², Ю. В. Скрипкин², О. А. Гребенчиков^{1,2}

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

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

³ Главный клинический военный госпиталь ФСБ РФ, Голицыно, Россия
Московская область, г. Голицыно, Петровское шоссе, д. 48

Consciousness Disorders after Elective Surgery in Patients with Cerebrovascular Insufficiency

V. V. Likhvantsev^{1,2}, Yu. V. Ilyin³, E. A. Shmeleva^{1,2}, M. P. Danilov², Yu. V. Skripkin², O. A. Grebenchikov^{1,2}

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

² M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia

³ Main Clinical Military Hospital, Federal Security Service of the Russian Federation
48, Petrovskoe Shosse, Golitsyno, Moscow Region

Цель исследования — изучить влияние церебральной «гипоксемии» на показатели нейрповреждения, основываясь на диагностике послеоперационных когнитивных нарушений и показателей маркера нейро-повреждения белка S100b, изучить взаимосвязь различных послеоперационных когнитивных расстройств. **Материал и методы.** Исследование проведено у 48 больных не кардиохирургического и не нейрохирургического профиля с подтвержденным церебро-васкулярным заболеванием, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и тотальной миоплегии. Уровень белка S100b в крови определяли после события церебральной «гипоксемии», выявляемой транскраниальной оксиметрией. Послеоперационный делирий диагностировали методом ICU-CAM; послеоперационную когнитивную дисфункцию — на основании Монреальской шкалы когнитивной дисфункции в сроки: 7 дней, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, — используя контрольную группу, выполнена стандартизация этих показателей в Z-оценки. **Результаты.** Церебральная десатурация привела к развитию ранних послеоперационных расстройств: и делирия, и дисфункции, — в 72,7 % случаев. Показатели церебральной сатурации умеренно, но достоверно коррелировали с нейропсихологическими показателями на 30 сутки исследования и в 3 месяца послеоперационного периода, а также, но уже сильнее, с уровнем белка S100b. Вероятность послеоперационных когнитивных расстройств в зависимости от показателей белка S100b достоверно предсказана в моделях логистической регрессии и ROC-анализа. Частота ранней и стойкой когнитивной дисфункции статистически значимо различалась у больных с предшествующим делирием, в модели логистической регрессии, достоверно предсказана связь этого события и выраженности нейропсихологических показателей на 7 сутки послеоперационного периода. **Заключение.** У больных с церебро-васкулярными заболеваниями эпизоды церебральной гипоксемии опасны. При их возникновении повышается вероятность развития послеоперационных когнитивных расстройств, в том числе длительных. Ранним предиктором послеоперационных когнитивных расстройств является уровень белка S100b выше порогового значения в 0,26 нг/мл. **Ключевые слова:** церебро-васкулярные заболевания, не кардиохирургические операции, послеоперационный делирий, послеоперационная когнитивная дисфункция, церебральная оксиметрия, белок S100b.

Objective: to study the impact of cerebral hypoxemia on the indicators of neuroinjury, by relying on the diagnosis of postoperative cognitive impairments, and the neuroinjury marker S100b protein and to examine the relationship of postoperative cognitive impairments. **Subjects and methods.** Forty-eight non-cardiac surgical and non-neurosurgical patients with verified cerebrovascular disease, who had been operated on under total intravenous anesthesia with propofol and total myoplegia, were examined. Blood S100b protein levels were determined after cerebral hypoxemia detectable by transcran-

Адрес для корреспонденции:

Ильин Юрий Владимирович
E-mail: milocks@rambler.ru

Correspondence to:

Ilyin Yuri Vladimirovich
E-mail: milocks@rambler.ru

Problems of anesthesia

nial oximetry. Postoperative delirium was diagnosed by the ICU-CAM test; postoperative cognitive dysfunction was diagnosed according to the Montreal cognitive assessment scale in the periods: 7 days, 1, 3, and 6 months, and 1 year, by using the control group, the Z scores of these indicators were standardized. **Results.** Cerebral desaturation led to early postoperative disorders, such as delirium and dysfunctions, in 72.7% of the cases. Cerebral saturation parameters correlated moderately, but significantly with neuropsychological indicators at 30 days of the study and 3 months after surgery and just stronger with S100b protein level. The risk of postoperative cognitive impairments in relation to the values of S100b protein was validly predicted in the models of logistic regression and ROC analysis. The rate of early and persistent cognitive dysfunction differed statistically significantly in patients with prior delirium; the logistic regression model validly predicted a relationship between this event and the neuropsychological indicators on 7 days postsurgery. **Conclusion.** In the patients with cerebrovascular diseases, cerebral hypoxemic episodes are dangerous. When they occur, there is an increased risk of postoperative cognitive impairments, including long-term problems. The above-threshold S100b protein concentration of 0.26 ng/mg is an early predictor of postoperative cognitive disorders. **Key words:** cerebrovascular diseases, non-cardiac surgery, postoperative delirium, postoperative cognitive dysfunction, cerebral oximetry, S100b protein.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-39-52

Введение

Если еще совсем недавно основное внимание исследователей, занимающихся проблемой послеоперационных изменений центральной нервной системы (ЦНС), было сфокусировано на неблагоприятных неврологических событиях, не заметить которые было невозможно (инсульты, судорожный синдром, опистотонус и т. д.) [1], то, в настоящее время, все больший интерес вызывают менее выраженные нарушения, проявляющиеся, в первую очередь, изменениями высших психических (когнитивных) функций [2, 3]. Хотя, прогноз подобных состояний считается, в целом, благоприятным (у большинства больных когнитивные расстройства регрессируют в течение 6 месяцев после операции), имеются отдельные свидетельства взаимосвязи послеоперационных когнитивных нарушений с ухудшением качества жизни, и, даже, увеличением летальности [4–6]. Последнее обстоятельство обуславливает возрастающий интерес анестезиологов к обсуждаемой проблеме.

Послеоперационные расстройства сознания принято разделять на послеоперационный делирий (ПОД) и послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД).

Делирий определяется Международной Классификацией Болезней (МКБ-10) как этиологический неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся нарушениями сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, нарушением чередования сна-бодрствования [7]. Развивается у 10–70% пациентов старше 65 лет в 1–4 сутки послеоперационного периода [8, 9]. Общепринятая модель развития делирия предполагает наличие предрасполагающих и инициирующих факторов: пожилой возраст, образовательный ценз и наличие серьезных сопутствующих заболеваний повышают риск возникновения ПОД [8, 10, 11]; среди пусковых факторов едва ли не главным признается церебральная гипоксемия [12].

Послеоперационная когнитивная дисфункция не значится в перечне заболеваний и состояний Международной Классификации Болезней (МКБ) [13] и DSM-IV [14, 15]. Следует отметить, что термин «умеренные ког-

Introduction

In most previous studies much attention of researchers dealing with problems of postoperative changes of the central nervous system (CNS) was focused on easy-to-notice unfavorable neurological events like strokes, convulsive disorder, opisthotonos, etc. [1]. Most recently the focus of interest was skewed to less evident disorders manifesting themselves primarily as changes of higher psychic (cognitive) functions [2, 3]. Although the forecast of these conditions is considered, on the whole, to be favorable (in most patients, cognitive disorders regress within 6 post-operative months), there is some evidence of interconnection of postoperative cognitive disturbances with impaired life quality and even increased mortality [4–6]. The latter circumstance ensures the increasing interest of anesthetists to the problem in question.

Postoperative disturbances of consciousness are subdivided into postoperative delirium (POD) and postoperative cognitive dysfunction (POCD). Delirium is defined by the International Classification of Diseases (ICD-10) as an etiologically non-specific, organic cerebral syndrome characterized by troubles of consciousness, attention, perception, thinking, memory, psychomotor behavior, emotions, and wake-sleep cycle [7]. It develops in 10–70% patients over 65 years old on the 1st – 4th day of the postoperative period [8, 9]. The generally accepted delirium model assumes the presence of predisposing and initiating factors: elderly age, education qualification and presence of serious coexisting illnesses increase the POD risk [8, 10, 11]; cerebral hypoxemia is considered to be the main among the starting factors [12].

Postoperative cognitive dysfunction is not listed among the diseases and states in the International Classification of Diseases (ICD) [13] and DSM-IV [14, 15]. It is to be noted that the term «mild cognitive impairment» was included in the tenth revision of the International Classification of Diseases as an independent diagnostic position [16], but this revision does not mention the cause-effect relation with the surgery. According to modern vision, POCD is a reduction in various neuropsychological areas including memory, attention concentration, and educability [17]. Unlike the typical patient with POD, POCD is marked by absence of disorientation,

нитивные расстройства» (англ.: *mildcognitiveimpairment*) был включен в Десятый пересмотр Международной Классификации Болезней, как самостоятельная диагностическая позиция [16], но указания на причинно-следственную связь с хирургическим вмешательством в этом пересмотре отсутствуют. По современным представлениям ПОКД представляет собой снижение в различных нейропсихологических областях, включая память, концентрацию внимания, способность к обучению [17]. В отличие от типичного пациента с ПОД при ПОКД отсутствуют дезориентация, обманы восприятия, цикличность симптоматики; но наблюдаются значительные отличия от исходного уровня в когнитивных областях [18–21]. Распространенность ПОКД при не-кардиохирургических вмешательствах в европейских странах была изучена в крупнейшем эпидемиологическом исследовании International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD), проведенном в 1998 г. В результате исследования было обнаружено, что когнитивная дисфункция присутствовала у 26% пожилых пациентов через 1 неделю и у 10% через 3 месяца после операции [22]. ПОКД можно разделить на острую, промежуточную и позднюю или долгосрочную дисфункцию [22]. Термин «острая ПОКД» используется для описания когнитивных нарушений, обнаруженных на 6–7-й день после операции, «промежуточная ПОКД» — для изменений, сохраняющихся в течение 3 месяцев, и «долгосрочная ПОКД» — для изменений, которые могут длиться до 1–2 лет и, даже, сохраняться пожизненно [3, 6, 10, 23–28].

Для оценки ПОДв настоящее время рекомендован только метод ICU-CAM [29–33], тогда как для диагностики ПОКД необходимо использовать набор тестов, состоящий не менее чем из 4–5 шкал бальной оценки. Последнее время для оценки «не дементных» когнитивных расстройств в ряду нейро-психических тестов все большую популярность приобретает Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA-test), применение которой обосновано отличными показателями чувствительности, специфичности и превосходством над аналогичными диагностическими тестами [34–38].

Учитывая схожесть, если не сказать идентичность, предполагаемых механизмов развития ПОД и ПОКД, есть основания полагать, что ПОД является, если не причиной, то одним из наиболее распространенных предикторов последующих ПОКД.

С целью проверки данного предположения и было предпринято настоящее исследование. Причем, выполнено оно было у больных с церебро-васкулярной недостаточностью, т.е. пациентов, наиболее чувствительных к периоперационной гипоксемии.

Материал и методы

Общая характеристика больных и методы исследования. Исследование проведено у 48 больных с сопутствующим церебро-васкулярным заболеванием, оперированных в филиале «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД РФ и ГКВБ ФСБ РФ в 2011–2013 гг. Все больные письменно подтвердили согласие на участие в исследовании.

false perception, or symptomatology cycles; but there are significant differences from the initial level in the cognitive areas [18–21]. The POCD prevalence at non-cardiosurgical operations in European countries was covered in a major epidemiological study, International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) carried out in 1998. The study discovered that cognitive dysfunction was present in 26% of aged patients after 1 week and in 10% after 3 postoperative months [22]. POCD can be subdivided into acute, intermediate and late or long-term dysfunction [22]. The term «acute POCD» is used for describing cognitive disturbances detected on the 6th – 7th day after the operation; «intermediate POCD» is used for changes persisting for 3 months; and «long-term POCD» is used for changes that may last for up to 1–2 years or even for life [3, 6, 10, 23–28].

Only the ICU-CAM method is now recommended for evaluating POD [29–33], whereas for diagnosing POCD, it is necessary to use a set of tests consisting of at least 4–5 point scales. Recently, to evaluate non-dement cognitive disturbances, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test) has been becoming increasingly popular among the neuro-psyche tests. Its use is accounted for by excellent indicators of sensitivity, specificity and its superiority over similar diagnostic tests [34–38].

Considering the similarity or even identity of the supposed mechanisms of development of POD and POCD, there is every reason to believe that POD is a reason or at least one of the most wide-spread predictors of subsequent POCDs.

This study has been undertaken to verify this assumption in patients with cerebrovascular insufficiency, i.e., in patients who are most sensitive to perioperative hypoxemia.

Materials and Methods

General Characteristic of Patients and Study Methods.

The study included 48 patients with coexistent cerebrovascular disease who were operated on at the branch MedIntCentre of the Main Production and Commercial Direction for Servicing the Diplomatic Board at the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation and at the Main Clinical Military Hospital of Federal Security Service of the Russian Federation in 2011–2013. All patients gave their written consent to the participation in the study. The study was approved by local Ethics Committees prior to initiation.

Inclusion criteria:

1. Age over 65;
2. A cerebrovascular disease confirmed by an expertize;
3. Reduction of cognitive functions. Evaluation according to the MoCA-test scale — from 18 to 25 points.

Exclusion criteria:

1. Dementia;
2. Evaluation according to the MoCA-test scale — less than 18 points;
3. Old stroke or infarction of less than 6 months before this surgery;
4. Oncological disease or another grave chronic disease at the decompensation stage;
5. Movement restriction due to previous diseases;
6. The patient needs prolonged ALV;
7. The patient needs postoperative sedation;

Problems of anesthesia

Таблица 1. Дозы препаратов, использованных для вводного наркоза/поддержания анестезии.
Table 1. Doses of drugs used for anesthetic induction/anesthesia maintenance.

Drugs	The doses of drugs on the stages of anesthesia	
	induction	maintenance
Propofol	2.2+0.9 mg*kg ⁻¹	3.7+1.1 mg*kg ⁻¹ *hour ⁻¹
Phentanylum	4 mg*kg	2.4+1.0 mg*kg ⁻¹ *hour ⁻¹
Nimbex	0.05 mg*kg ⁻¹ *hour ⁻¹	0.05 mg*kg ⁻¹ *hour ⁻¹

Note (примечание): drugs — препараты; the doses of drugs on the stages of anesthesia — дозы препаратов на этапах анестезии; induction — индукция; maintenance — поддержание; Propofol — пропофол; Phentanylum — фентанил; NimbeX — цисатракуриябесилат; mg*kg⁻¹*hour⁻¹ — мг*кг⁻¹*час⁻¹.

Критерии включения:

1. Возраст старше 65 лет.
2. Подтвержденное заключением специалиста цереброво-васкулярное заболевание.
3. Снижение когнитивных функций. Оценка по шкале MoCA-test от 18 до 25 баллов.

Критерии исключения:

1. Деменция.
2. Оценка по шкале MoCA-test менее 18 баллов.
3. Перенесенный инсульт или инфаркт давностью менее 6 месяцев до дня настоящей операции.
4. Наличие онкологического заболевания или другого тяжелого хронического заболевания в стадии декомпенсации.
5. Ограничения движений вследствие перенесенных заболеваний.
6. Больной (ая) нуждается в проведении продленной ИВЛ.
7. Больной (ая) нуждается в седации после операции.
8. Хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде.
9. Другое оперативное вмешательство или медицинская манипуляция с анестезиологическим пособием в период исследования.

Метод анестезии. Интраоперационная защита всех больных проводилась методом тотальной внутривенной анестезии (ТВА). Вводный наркоз состоял из последовательного введения пропофола и фентанила (табл. 1). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (целевой уровень 45–55 ед.). Поддержание анестезии осуществляли теми же препаратами.

Всем пациентам проводили ИВЛ в режиме CMV аппаратом FabiusGS+ с интегрированным монитором InfinityM (Dräger, Германия).

В послеоперационном периоде больные получали инфузионную и симптоматическую терапию в соответствии с требованиями лечения основного и сопутствующих заболеваний по единому лечебному стандарту. Обезболивание: в первые сутки послеоперационного периода — морфин в дозе 10–20 мг/сутки, вторые — третьи сутки — морфин (0–15 мг/сутки) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Мониторинг

1. ЭКГ с подсчетом ЧСС.
2. АД неинвазивным методом.
3. SpO₂ с пульсоксиметрической кривой.
4. Объема вдоха/выдоха.
5. FiO₂;
6. EtCO₂;
7. Частоты дыхания (ЧД).
8. Герметичности дыхательного контура.
9. BIS-мониторинг прибором Aspect — 2000 или Vista, Aspect med. inc. (США).

Транскраниальную оксиметрию проводили прибором Fore-Sight (Cased, USA). «Эпизодом церебральной «гипоксемии» (событием) считали снижение SrO₂ на 3 мин и более до уровня на 20% ниже, наблюдаемого после индукции анестезии, до начала операции в условиях стабильной гемодинамики и SpO₂ 98–100%. При снижении SrO₂ действовали в соответствии со следующим алгоритмом:

8. Surgical implications in the early postoperative period;
9. Another surgical intervention or medical manipulation with anesthetic aid during the study period.

Method of anesthesia.

The intraoperative protection of all patients was performed by method of total intravenous anesthesia (TIA). The anesthetic induction composed of consecutive injection of propofol and phentanylum (Table 1). The intubation of trachea was performed on the background of total myoplegia under TOF control (TOF-Watch, Organon, Netherlands) and BIS monitoring (target level 45 – 55 U). The anesthesia was maintained with the same preparations.

All patients were subject to ALV in the CMV mode with a Fabius GS+ apparatus with integrated Infinity M monitor (Dräger, Germany).

During the postoperative period, the patients received infusion and symptomatic treatment in conformity with the requirements for treatment of the main and coexisting illnesses according to the single medical standard. Pain relief: on the first day of the postoperative period: morphine 10–20 mg/day, second and third day: morphine (0–15 mg/day) combined with nonsteroid anti-inflammatory preparations.

Monitoring

1. ECG with HR count;
2. ABP by non-invasive method;
3. Spot₂ with pulseoximetric curve;
4. Breathing in/out volume;
5. FiO₂;
6. EtCO₂;
7. Breathing rate (BR);
8. Breathing circuit tightness;
9. BIS monitoring by means of Aspect — 2000 or Vista, Aspect Med. Inc. (USA).

The transcranial oximetry was performed by means of Fore-Sight device (Cased, USA). A reduction of SrO₂ to a 20% lower level for 3 minutes or more, observed after anesthetic induction before the operation beginning in the conditions of stable hemodynamics and at SpO₂ 98–100% was considered to be a cerebral hypoxemia case (event). At SrO₂, we acted in accordance with the following algorithm:

- one-time hypotension (reduction of ABPavg. by 10% or more relative to the outcome) without hemorrhage — noradrenaline infusion with an initial dose of 0.3 mg/kg and increase of FiO₂ to 0.9;
- hypotension as a result of hemorrhage occurrence — increase in the rate and change of the quality composition of the infused solutions and increase of FiO₂ to 0.9;
- if the cause of SrO₂ reduction cannot be established — increase of FiO₂ to 0.9 and change of ventilation parameters to increase ET-CO₂ to 50 mmHg.

To determine the content of S100b protein, as a marker of neuronal injury [39] venous blood samples were taken before the induction and subsequently 24 and 48 hours after the end of the operation only in those patients in whom cerebral hypoxemia event were discovered in the process of anesthesia.

The POD diagnosis was performed by CAM-ICU method [40, 41] on the 1st–3rd day of the postoperative period; and POCD was diagnosed by neuro-psychological testing with the aid of a MoCA-test [38, 42].

Таблица 2. Некоторые антропометрические и демографические данные обследованных больных
Table 2. Anthropometric and demographic information of the patients under study

Parameters	Parameter values
Number of patients, <i>n</i>	48
Men/women, <i>n</i>	22/26
Coexistent CHD, %	67
Coexistent essential hypertension, %	86
Coexistent COPD, %	13
Coexistent COLD, %	15
ASA I	—
ASA II	—
ASA III, %	17
ASA IV, %	83
ASA V, %	—

Note (примечание): Parameters — показатели; Parameter values, *n*% — значение показателей, *n*%; number of patients — число больных; men — мужчины; women — женщины; coexistent CHD (ischemic heart disease) — сопутствующая ИБС (ишемическая болезнь сердца); coexistent essential hypertension — сопутствующая гипертоническая болезнь; coexistent COPD (chronic obstructive pulmonary disease) — сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких; coexistent COLD (chronic nonspecific lung disease) — сопутствующее хроническое неспецифическое заболевание легких; ASA I — ASA V — шкала Американской ассоциации анестезиологов ASA для оценки тяжести состояния больного.

- при одномоментной гипотензии (снижение АДср. на 10% и более по отношению к исходному) без кровотечения — инфузия норадреналина в начальной дозе 0,3 мкг/кг и увеличение FiO₂ до 0,9;

- при гипотензии в результате возникшего кровотечения — увеличение темпа и изменение качественного состава инфузируемых растворов и увеличение FiO₂ до 0,9;

- если причину снижения SrO₂ не удавалось установить — увеличение FiO₂ до 0,9 и изменение параметров вентиляции, предполагающие рост ET/CO₂ до 50 мм рт. ст.

Для определения содержания белка S100b, как маркера нейро-повреждения [39] пробы венозной крови брали до индукции и далее через 24 и 48 часов после окончания операции только у тех больных, у которых в процессе анестезии были выявлены события церебральной «гипоксемии».

Некоторые антропометрические данные больных представлены в табл. 2.

Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций представлено на рис. 1.

Диагностику ПОД проводили методом САМ-ICU [40, 41] на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода; ПОКД — на основании нейро-психологического тестирования с помощью МОСа-test [38, 42].

С целью последующей нейро-психологической оценки с использованием методики стандартизации [43] была создана контрольная группа, в которую вошло 47 добровольцев из числа прикрепленного контингента ведомственной поликлиники и родственников пациентов, принимавших участие в исследовании. Набор группы контроля в данном случае целесообразен по причинам:

1. Минимизация «эффекта запоминания» [22, 44].
2. В сегменте пациентов с сопутствующими ЦВЗ процессы отрицательной динамики закономерны и в некоторых случаях снижение когнитивного статуса может быть не связано с периоперационными факторами.

В исследуемой группе, на каждом этапе исследования: 7 дней, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, — результаты MoCA-test подвергались процедуре стандартизации на основе аналогичных нейро-психологических показателей, определенных в те же сроки у контрольной группы. Полученный результат ис-

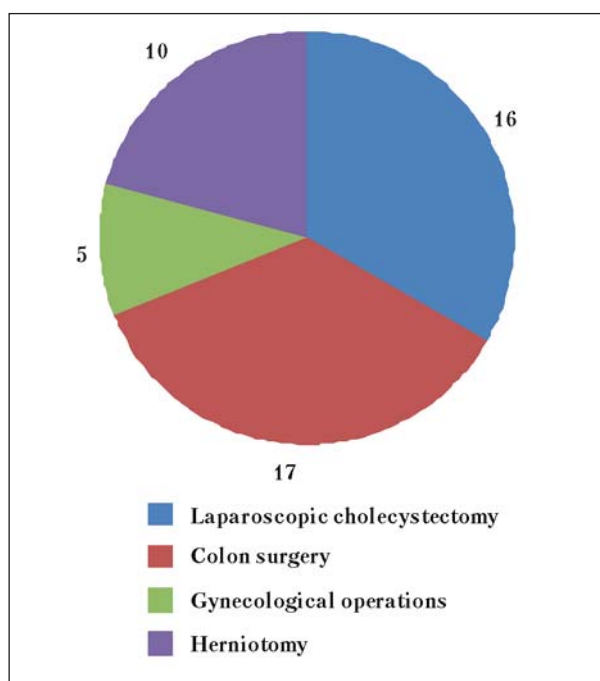


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций

Fig. 1. Distribution of patients according to the character of operations performed

Note (примечание): laparoscopic cholecystectomy — лапароскопическая холецистэктомия; colon surgery — операции на кишечнике; gynecological operations — гинекологические операции; herniotomy — удаление грыжи.

For the purpose of subsequent neuro-psychological evaluation with the use of standardization methods [43], a reference group was created that included 47 volunteering individuals from the local community area and relatives of the patients participating in the study. In this case, the reference group recruitment is expedient for the following reason:

1. Minimization of the «memory effect» [22, 44]
2. In the segment of patients with coexistent CVDs, the negative dynamics processes are natural, and in some cases the cognitive status reduction may not be connected with perioperative factors.

At every study stage (7 days, 1 month, 3 months, 6 months, 1 year) the results of a MoCA-test were standardized on a base of similar neuro-psychological indicators determined in the reference group for the same time periods. Obtained result was used for detecting POCD and evaluating its gravity. The Z-score equal or exceeding 1.96 evidenced a deviation from the norm, i.e., of developing POCD; a greater value corresponded to a greater gravity of dysfunction.

For forecasting the standardized indicators determining a severe degree of POCD, a logistic regression model was used, in which the Z-score variables at all stages of the study were included in one whole and reduced to a binary index (POCD event — 1; absence of POCD — 0). After that, the least square method was used to conduct the procedure of logistic regression with one variable in the form of the said indexes; this analysis resulted in a POCD event with probability of at least 95%.

For forecasting the standardized indicators determining a severe degree of POCD, a logistic regression model was used, in which the Z-score variables at all stages of the study were included in one whole and reduced to a binary index (POCD event — 1; absence of POCD — 0). After that, the least square method was used to conduct the procedure of logistic regression with one variable in the form of the said indexes; this analysis resulted in a POCD event with probability of at least 95%.

Statistical analysis.

The statistical processing of the results obtained was made using MedCalc 7 software, StatPlus 2009 Professional. The variables obtained during the neuro-psychological testing were standardized [43]. The results were further processed to perform Spearman rank order correlation, logistic regression, ROC analysis, and comparison of frequencies of binary qualitative characters in both groups.

Problems of anesthesia

пользовали для выявления ПОКД и оценки ее тяжести. Z-оценка равная и превышающая 1.96 свидетельствовала об отклонении от нормы, то есть о развитии ПОКД, больший показатель соответствовал большему значению тяжести дисфункции.

Для предсказания стандартизированных показателей, определяющих тяжелую степень ПОКД, использовалась логистическая регрессионная модель, в которой переменные Z-оценок на всех этапах исследования включены в одну совокупность и приведены к бинарному показателю (событие ПОКД-1, отсутствие ПОКД-0). В дальнейшем методом наименьших квадратов проведена процедура логистической регрессии с одной независимой переменной в виде указанных показателей, результатом этого анализа явилось событие ПОКД с вероятностью не менее 95%.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 7, MedCalc, StatPlus 2009 Professional. Переменные, полученные при нейро-психологическом тестировании подвергнуты стандартизации [43]. Обработка результатов проведена при помощи статистических моделей: ранговая корреляция Спирмена, логистическая регрессия, ROC-анализ, сравнение частот бинарных качественных признаков в двух группах.

Результаты и обсуждение

Средние периоперационные показатели гемодинамики отражены на рис. 2.

В ходе анестезиологического пособия в указанной выборке больных артериальной гипертензии не зарегистрировано. Некоторая тенденция к тахикардии, вероятно, является закономерным компенсаторным ответом симпатической нервной системы на введение анестетика и ответом на применение норадrenalина, применяемым как для лечения гипотензии, так и при алгоритме лечения церебральной гипоксемии.

Событием гипотензии считалось снижение среднего артериального давления на 20% от исходного в течении 5 минут, данное состояние отмечено у 15 пациентов (31,2%).

Пульсоксиметрия позволила выявить эпизоды умеренной гипоксемии, ранее описанный алгоритм привел к нормализации ситуации у большинства больных, однако, у 3 больных (6,2%) хирургическое вмешательство сопровождалось системной десатурацией, с последующими показателями сатурации 90–92%, закономерно, что у этих пациентов системная гипоксемия сопровождалась церебральной десатурацией.

Церебральная гипоксемия отмечена у 22 (45,8%) больных, при этом событие гипотонии было достоверно связано с показателями SrO_2 ($r=-0,33$; $p<0,05$), с большей силой подобная корреляционная связь проявилась в отношении показателя SpO_2 ($r=0,56$; $p<0,05$). Однако следует отметить, что при проведении множественного регрессионного анализа распределение влияния периоперационных факторов на выраженность когнитивных расстройств указывает, что независимыми предикторами формирования послеоперационных когнитивных нарушений явились: степень дооперационных когнитивных нарушений, а более значимым, глубина и выраженность интраоперационной церебральной десатурации. Так стандартизованный коэффициент регрессии (beta) для показателя церебральной

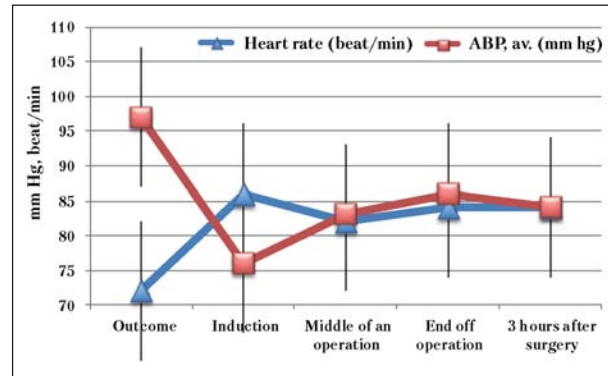


Рис. 2. Средние периоперационные показатели гемодинамики. Fig. 2. Average perioperative hemodynamics indicators.

Note (примечание): heart rate (beat/min) — число сердечных сокращений (уд./мин); ABP, av — average blood pressure (mm Hg) — среднее артериальное давление (мм рт. ст.); outcome — исход; induction — индукция; middle of an operation — середина операции; end of operation — конец операции; 3 hours after surgery — 3 ч после операции.

Results and Discussion

Average perioperative hemodynamics indicators are shown in Figure 2.

In course of the anaesthetic support in the specified sampling, no patients with arterial hypertension were registered. Probably, some tendency to tachycardia is a regular compensatory response of the sympathetic nervous system to anesthetic induction and response to noradrenalin infusion which is used for the hypotension treatment and in the algorithm of cerebral hypoxemia treatment.

A hypoxemia event was a reduction of average ABR by 20% in comparison with the outcome during 5 minutes, it was noted in 15 patients (31.2%).

Pulse oximetry allowed detecting the events of moderate hypoxemia, the algorithm described earlier resulted in the normalization of the condition of many patients; however, the surgical intervention of 3 patients (6.2%) was accompanied by system desaturation with further saturation indicators of 90–92%. Expectedly, system hypoxemia in patients was accompanied by cerebral desaturation.

Cerebral hypoxemia was found in 22 patients (45.8%) in which the hypotension event was negatively correlated with SrO_2 indicators ($r=-0.33$; $p<0.05$) and a positive correlation was found in relation to SpO_2 indicators ($r=0.56$; $p<0.05$). However, it should be noted that, by conducting the multiple regressive analysis, a distribution of influence of the perioperative factors on the intensity of cognitive disturbances shows that the independent predictors of the formation of postoperative cognitive disturbances included: a degree of preoperative cognitive disturbances and depth and intensity of intraoperative cerebral desaturation. Thus the standardized regression coefficient (beta) for the indicators of cerebral saturation on the 7th day and 30th day of the study and after 3 months was 0.47, -0.53 and -0.51, correspondingly, and in case of the analysis of influence on POD $r=-0.53$, the final indicators are shown in the Table 3.

Таблица 3. Взаимосвязь и степень воздействия различных периоперационных показателей на выраженность послеоперационных когнитивных нарушений.**Table 3. Interconnection and influence of different perioperative indicators on the intensity of cognitive disturbances at different stages.**

Parameters on stages of study	Perioperative factor	beta	t(df) and p(t)	R	R ²	P
POD (CAM-ICU)	MCI	0.2	1.62 ($p>0.05$)	0.7	0.49	$p<0.05$
	Hypotension	-0.18	-1.48 ($p>0.05$)			
	SpO ₂	-0.31	-2.01 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.53	-3.71 ($p<0.05$)			
POCD (MOCa-test) 7 days	MCI	0.06	0.45 ($p>0.05$)	0.59	0.35	$p<0.05$
	Hypotension	-0.23	-1.70 ($p>0.05$)			
	SpO ₂	-0.20	-1.14 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.47	-2.95 ($p<0.05$)			
POCD (MOCa-test) 30 days	MCI	0.29	2.64 ($p<0.05$)	0.76	0.58	$p<0.05$
	Hypotension	-0.05	-0.51 ($p>0.05$)			
	Saturation	-0.19	-1.35 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.53	-4.09 ($p<0.05$)			
POCD (MOCa-test) 3 months	MCI	0.33	2.94 ($p<0.05$)	0.77	0.59	$p<0.05$
	Hypotension	0.00	0.001 ($p>0.05$)			
	SpO ₂	-0.19	-1.27 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.51	-3.81 ($p<0.05$)			
POCD (MOCa-test) 6 months	MCI	0.68	5.90 ($p<0.05$)	0.8	0.64	$p<0.05$
	Hypotension	0.03	0.30 ($p>0.05$)			
	SpO ₂	-0.07	-0.47 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.23	-1.87 ($p>0.05$)			
POCD (MOCa-test) 1 year	MCI	0.77	7.10 ($p<0.05$)	0.84	0.7	$p<0.05$
	Hypotension	-0.08	-0.8 ($p>0.05$)			
	SpO ₂	-0.1	-0.74 ($p>0.05$)			
	SrO ₂	-0.11	-0.96 ($p>0.05$)			

Note (примечание): Parameters on stages of study — показатели на этапах исследования; Perioperative factor — периоперационный фактор; beta (standardized regression coefficient) — бета (стандартизованный коэффициент регрессии); POD (postoperative delirium) — послеоперационный делирий; POCD (postoperative cognitive dysfunction) — послеоперационная когнитивная дисфункция; Hypotension — гипотензия; MCI (degree of preoperative cognitive disturbances) — степень преоперационных когнитивных нарушений; day — день, months — месяцы; SpO₂ — (saturation) — насыщение крови кислородом; SrO₂ (level of cerebral saturation) — уровень церебральной сатурации; MOCa-test (Montreal cognitive assessment scale) — Монреальская шкала когнитивной оценки; CAM-ICU — confusion assessment method for the intensive care unit — метод оценки спутанности сознания для интенсивной терапии; R (coefficient of multiple correlation) — коэффициент множественной корреляции; R² (determination coefficient) — коэффициент детерминации; t (df) and p (t) is Student criteria and the error of a probability of a hypothesis about equality of zero in an absolute term of regression equation — критерий Стьюдента и вероятность ошибки гипотезы о равенстве нулевого свободного члена регрессионного уравнения; P is a level of significance of the regression model — уровень значимости регрессионной модели.

сатурации на 7-й, 30-й дни исследования и 3 месяца составил соответственно: -0,47; -0,53; -0,51, а в случае анализа влияния на ПОД — 0,53 окончательные значения регрессии указаны в табл. 3.

Дальнейшее изучение влияния церебральной гипоксии привело к следующим результатам.

Частота развития послеоперационного делирия составила 43,7%. Умеренная отрицательная корреляционная связь между изменениями SrO₂ и изменениями когнитивного статуса появилась только (рис. 2) на 30 сутки исследования ($r=-0,47$; $p<0,05$). Указанные взаимоотношения сохранялись и на этапе «3 месяца» ($r=-0,51$; $p<0,05$).

Сильная отрицательная корреляция содержания белка S100b с величиной SrO₂ отмечена на всех этапах, начиная с «7 дней п/о» ($r=-0,87$; $p<0,05$). Предполагая высокую прогностическую ценность теста определения содержания белка S100b, для изучения связи между уровнем этого маркера нейро-повреждения и событием ПОД нами проведен раздельный логистический регрессионный анализ (рис. 3), в который вошли событие ПОД, как зависимая бинарная переменная откли-

Further studies revealed that the frequency of development of postoperative delirium was 43.7%. A moderate negative correlative connection between the changes of SrO₂ and changes of cognitive status appeared only on 30th day of the study ($r=-0.47$; $p<0.05$, Fig. 2). The specified relations were also evident in 3 months after the study ($r=-0.51$; $p<0.05$).

A strong negative correlation of the content of S100b protein with SrO₂ was detected at all stages starting from 7 days after the surgery ($r=-0.87$; $p<0.05$). Suggesting a high prognostic value of the test for detecting concentration of S100b protein in neuro-injury and the POD, theseparate logistic regression analysis was performed (Fig. 3)/ In this study, the POD event was considered as a dependant binary response variable (1 — presence of POD, 0 — absence of POD) and the content of S100b protein served as an independent permanent variable. The compatibility level of the model of regression χ^2 amounted to -10.63; the importance level amounted to ($p<0.05$).

In order to detect the optimal parameters of the prognostic value of the marker of neuro-injury, ROC

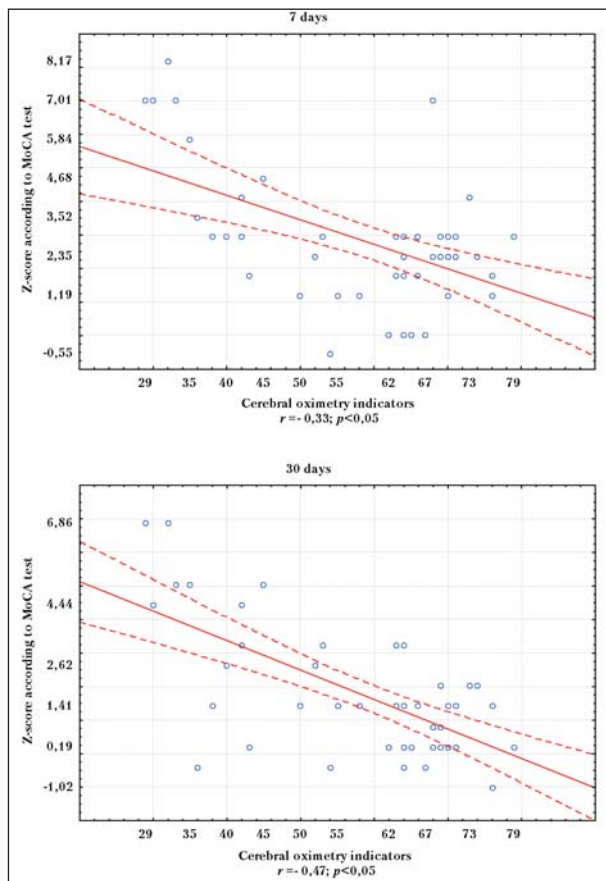


Рис. 3. Корреляция церебральной сатурации (SrO_2) и стандартизированных показателей нейро-психологического тестирования на 7 и 30 сутки исследования.

Fig. 3. Correlation of cerebral saturation (SrO_2) values and standardized indexes of neuro-psychological testing on the 7th and 30th days of the study.

Note (примечание): Z-score according to MoCA test — оценка по шкале MoCA; cerebral oximetry indicators — показатели церебральной оксиметрии; days — дни.

ка (1 — наличие ПОД, 0 — отсутствие ПОД) и содержание белка S100b, как независимая непрерывная переменная. Уровень согласованности модели регрессии χ^2 составил –10,63; уровень значимости ($p < 0,05$).

С целью определения оптимальных параметров прогностической значимости маркера нейро-повреждения в дальнейшем проведен ROC-анализ и определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) по таблице массива точек максимальная суммарная чувствительность и специфичность модели, т. е. $Se+Sp$ — это $S100b > 0,27$ нг/мл. При этом чувствительность составляла 68,7% (95% ДИ от 41,4 до 88,9), т. е. у 41,4–88,9% пациентов с делирием $S100b > 0,27$, а специфичность равна 100% (95% ДИ 54,1–100), то есть у 54,1–100% пациентов без делирия $S100b < 0,27$ нг/мл баланс между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда $Se \approx Sp$ — это $S100b > 0,24$ нг/мл. Чувствительность равна 75% (95% ДИ от 47,6 до 92,6), специфичность равна 83,3% (95% ДИ от 36,1 до 97,2).

При графическом анализе ROC-кривой (рис. 4) отмечается, что точка, соответствующая $Se \approx Sp$ имеет наиболее близкое положение к левому верхнему углу. Та-

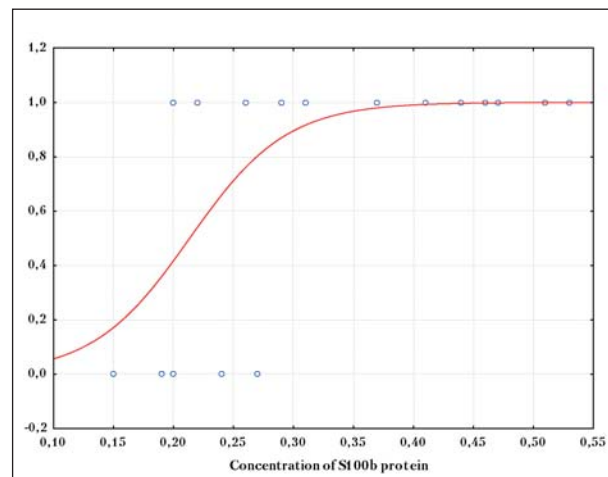


Рис. 4. Модель логистической регрессии вероятности события послеоперационного делирия от уровня белка S100b.

Fig. 4. The model of logistic regression of the probability of the POD event from the concentration of S100b protein.

Note (примечание): concentration of S100b protein — концентрация белка S100b; POD (postoperative delirium) — послеоперационный делирий.

analysis was conducted and the optimal cut-off value of S100b was defined as >0.27 ng/ml with sensitivity 68.7% (95% DI from 41.4 to 88.9, i.e. 41.4–88.9% of the patients with delirium had $S100b > 0.27$) and the specificity 100% (95% DI 54.1–100, i.e. 54.1–100% of the patients without delirium $S100b < 0.27$ ng/ml).

At $S100b > 0.24$ ng/ml, the sensitivity was 75% (95% DI from 47.6 to 92.6) and specificity was 83.3% (95% DI from 36.1 to 97.2).

Analysis of ROC curves (Fig. 4) showed that the point, correlating to $Se \approx Sp$, had the closest position to the left upper corner. Thus, the choice of the most optimal cut-off value by prediction of the POD event is mostly required the value of $S100b > 0.24$ ng/ml. At a latter cut-off value, the area under ROC curve was a marker of prognostic efficiency equal to 0.9 (SE 0.07; DI 95% from 0.69 to 0.98) that characterized the prognostic value of ROC analysis as an excellent classifier.

The depth and intensity of intraoperative cerebral desaturation during 6 months of postoperative period was the main determining factor of POCD (table 4), so the number of the patients with POCD on the 7th day of postoperative period reached 72.7%, whereas after 1 month it was decreased to 40.9%, after 3 months decreased to 36.4%, after 6 months — decreased to 17.6% / E even after 1 year this indicator was equal to 17.6%.

The test for the detection of the content of S100 b protein in blood plasma of the patients was also informative for the prediction of the POCD development in case of indeliberate cerebral desaturation. So, there was a strong correlation on the 7th day ($r = 0.68$; $p < 0.05$). The prognostic value of the test remained significant during the study up to 6 months of postoperative period (table 7).

As in the cases of delirium, we have studied the correlation between the concentration of S100b protein and the POCD event with the aid of logistic regression analysis.

Таблица 4. Частота наблюдения послеоперационных когнитивных дисфункций на этапах исследования у больных с церебральной десатурацией.

Table 4. The frequency of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients with cerebral desaturation.

Stages of study	<i>n</i>	POCD	%
7 days	22	16	72.7
30 days	22	9	40.9
3 months	21	8	36.4
6 months	17	3	17.6
1 year	17	3	17.6

Note (примечание): Stages of study — этапы исследования; *n* — число больных; days — дни; months — месяцы; year — год.

Таблица 5. Корреляционная связь уровня белка S100b с выраженностью когнитивного повреждения на этапах исследования.

Table 5. The correlation of the content of S100b protein with the intensity of cognitive disturbances at the research stages.

Stages of study	Correlation coefficient (<i>r</i>)	Significance (<i>p</i>)
7 days	0.68	<i>p</i> <0.05
30 days	0.71	<i>p</i> <0.05
3 months	0.74	<i>p</i> <0.05
6 months	0.66	<i>p</i> <0.05
1 year	0.43	<i>p</i> <0.05

Note (примечание): Stages of study — этапы исследования; Correlation coefficient (*r*) — коэффициент корреляции; Significance — уровень значимости; days — дни; months — месяцы; year — год.

ким образом, выбор наиболее оптимального порога отсе-чения (optimal cut-off value) при предсказании ПОД скорее целесообразен для критерия $S100b > 0,24$ нг/мл. При этом площадь под ROC-кривой как маркер прогностической эффективности составила 0,9 (SE 0,07; ДИ 95% от 0,69 до 0,98), что характеризует прогностическую ценность ROC-анализа, как отличный классификатор.

Глубина и выраженность интраоперационной церебральной десатурации на протяжении 6 месяцев послеоперационного периода являлась основным определяющим фактором течения ПОКД (табл. 4), так количество пациентов с ПОКД на 7 сутки послеоперационного периода составило 72,7%; через 1 месяц уменьшилось до 40,9%, через 3 месяца до 36,4%, через полгода 17,6%, и, даже через год, этот показатель оставался на уровне 17,6%.

Тест на содержание белка S100 b в плазме крови больных оказался информативным и для прогноза развития ПОКД в случае непреднамеренной церебральной десатурации. Так на 7 сутки наблюдалась сильная корреляционная связь ($r=0,68$; $p<0,05$). Прогностическое значение теста сохранялось на протяжении исследования до 6 месяцев послеоперационного периода (табл. 5).

Также как в случае с делирием, нами изучена связь между уровнем белка S 100b и событием ПОКД, с помощью логистического регрессионного анализа. Статистически значимая корреляция отмечена на всех этапах, начиная с «30 дней после операционного периода» (рис. 6, табл. 6).

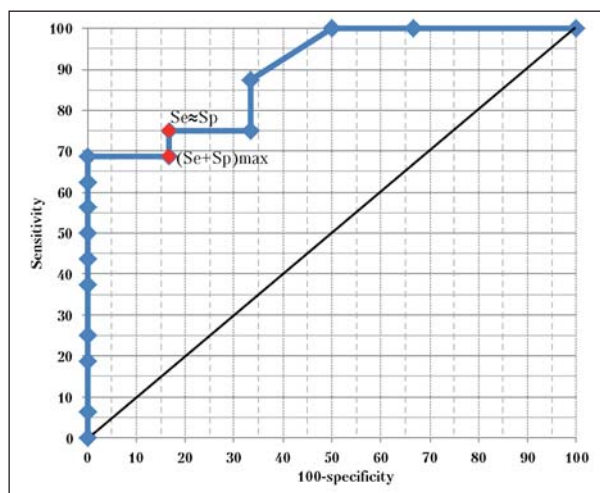


Рис. 5. ROC-кривая предсказания событий послеоперационного делирия в зависимости от уровня белка S100b.

Fig. 5. ROC prediction of the postoperative delirium event depending on the concentration of S100b protein.

Note (примечание): sensitivity (Se) — чувствительность; specificity (Sp) — специфичность; (Se+Sp)max — максимальные значения специфичности и чувствительности.

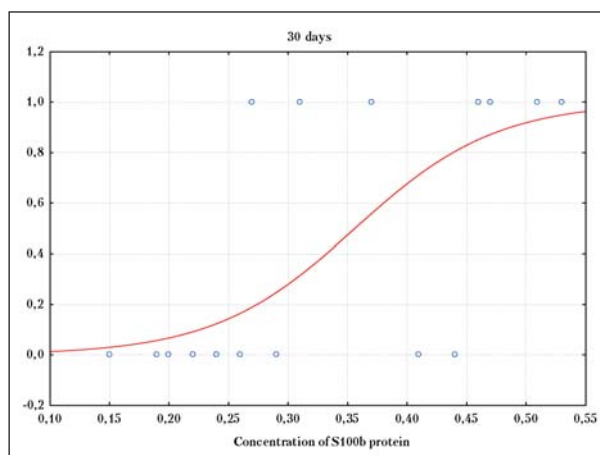


Рис. 6. Зависимость вероятности события ПОКД от уровня белка S100b на 30 сутки исследования (модель логистической регрессии).

Fig. 6. Dependence of POCD event on S100b protein level on the 30th day of the study (logistic regression model).

Note (примечание): Concentration of S100b protein — концентрация белка S100b; days — дни; POCD (postoperative cognitive dysfunction) — послеоперационная когнитивная дисфункция.

Statistically significant correlation was noted in all stages starting from 30 days after the surgery (Fig. 6; Table 8).

ROC-analysis determined the optimal cut-off value for S100b as determined by maximal sensitivity and specificity within the model (i.e. Se+Sp) was >0.26 ng/ml (Fig. 7). At the same time, the sensitivity was 100% (95% DI from 66.2 to 100) and the specificity was equal to 76.9% (95% DI from 42.2 to 94.7). The area under the curve as a marker of prognostic efficiency was 0.94 (SE 0.05; DI 95% from 0.75 to 0.99) demonstrating an excellent prognostic value.

During the year, there were 2 fatal cases in the specified group due to acute myocardial infarction and ischemic stroke, and 3 cases of the development of stable

Problems of anesthesia

Таблица 6. Оценка значимости влияния уровня белка S100b на событие послеоперационной когнитивной дисфункции в модели бинарной логистической регрессии на различных этапах исследования.

Table 6. Significance of the influence of the S100b protein content on the postoperative cognitive dysfunction event in the model of binary logistic regression.

Stages of study	Compatibility level of the regression model, χ^2	Significance (P)
7 days	2.79	>0.05
30 days	13.67	<0.05
3 months	7.56	<0.05
6 months	6.54	<0.05
1 year	5.67	<0.05

Note (примечание): stages of study — этапы исследования; compatibility level of the model of regression, χ^2 — уровни совместимости по значению χ^2 ; days — дни; months — месяцы; year — год.

В ходе проведения ROC-анализа (рис. 7) оптимальная точка отсечения выбрана по принципу максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, т. е. Se+Sp, и оказалась равной S100b > 0,26 нг/мл, при этом чувствительность равна 100 % (95% ДИ от 66,2 до 100), специфичность равна 76,9% (95% ДИ от 42,2 до 94,7). Площадь под ROC-кривой как маркер прогностической эффективности составила 0,94 (SE 0,05; ДИ 95% от 0,75 до 0,99), что указывает на отличную прогностическую ценность.

В течение года по разным причинам в исследуемой группе отмечены 2 летальных исхода, вследствие острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу соответственно, а так же 3 случая развития стойкой деменции. Результаты исследования этих пациентов носили не полный характер, учтены в анализе до момента наступления смерти или заболевания, а на следующих этапах цензурированы.

Итак, у больных с церебро-васкулярным заболеванием, даже, относительно кратковременное снижение SrO₂ приводило к развитию ПОД в 72,7% случаев, к развитию ПОКД, так же, в 72,7%. Обнаруженная корреляционная связь свидетельствует в пользу высказанного предположения о наличии взаимосвязи и взаимозависимости между ПОД и ПОКД. Однако количественная характеристика данной связи — «умеренно выраженная» — заставляет искать иные ранние симптомы ПОКД.

Высокая корреляционная зависимость концентрации белка S100b с частотой развития ПОД и ПОКД, позволяет считать данный показатель чувствительным и специфичным предиктором развития обсуждаемых состояний. Возможно, отсутствие корреляции на первом этапе («7 дней п/о») связано с тем, что в структуре ранних послеоперационных когнитивных нарушений имеется часть так называемых краткосрочных когнитивных отклонений [44, 45]. В противоположность этому, считается, что выявление ПОКД позднее, в восстановительном периоде (около 4 недель после операции),

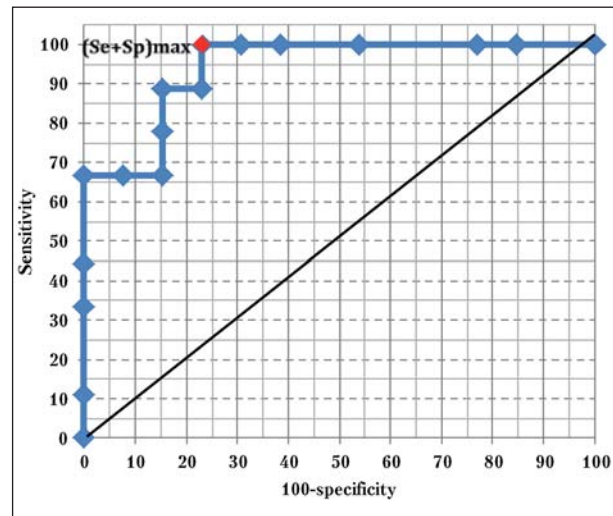


Рис. 7. ROC-кривая предсказания события послеоперационной когнитивной дисфункции в зависимости от уровня белка S100b.

Fig. 7. Postoperative cognitive dysfunction event probability depending on S100b protein level (ROC analysis).

Note (примечание): sensitivity — чувствительность; specificity — специфичность; (Se+Sp)max — максимальные значения специфичности и чувствительности.

dementia. The data were taken into account until death of patients and the next stages they were censored.

Thus, even a short-term reduction of SrO₂ in the patients with cerebrovascular disease resulted in the development of both POD and POCD in 72.7% of the cases. The detected correlation confirmed the hypothesis about the interconnection and interdependence of POD and POCD. However, the quantitative characteristic of such connection as «moderately expressed» resulted in paying attention to other precursory symptoms of POCD.

A high correlative dependence of the concentration of S100b protein on the frequency of the development of POD and POCD allows considering this indicator as a sensitive and specific predictor of their development. Probably, the absence of correlation at the first stage (7 days after the operation) was due to developing short-term cognitive deviations in the structure of early postoperative cognitive disturbances [44, 45]. In contrast, it was considered that the detection of POCD later at the rehabilitation period (nearly 4 weeks after the operation) had a «real» character [44]. Probably, the differences of the correlation indicators between the level of cerebral saturation (SrO₂) and the severity of POCD in the agreed period are similarly connected.

The concentration of S100b protein in the blood of the patients with cerebrovascular diseases higher than 0.26 ng/ml clearly demonstrates a high probability of the development of POD and POCD. POD and POCD are «the links of one chain», showing the disturbance of consciousness due to the diffuse brain lesion during the cases of cerebral hypoxemia. The presence of organic disturbances of CNS during delirium is connected with the definition of the discussed condition [13–15]. Most likely, one of the reasons of the development of POCD is also post-hypoxic encephalopathy. Other authors have mentioned it earlier [44, 46, 47].

скорее всего, имеет «истинный» характер [44]. С этим же, вероятно, связаны различия показателей корреляции между уровнем церебральной сатурации (SrO_2) и тяжестью ПОКД в обсуждаемые сроки.

Содержание белка S100b в крови больных с церебро-васкулярными заболеваниями, превышающее 0,26 нг/мл, указывает на высокую вероятность развития и ПОД и ПОКД. По-видимому, ПОД и ПОКД являются «звеньями одной цепи», проявлениями расстройства сознания вследствие диффузного поражения мозга во время эпизодов церебральной гипоксемии. Наличие органического повреждения ЦНС при делирии вытекает из определения обсуждаемого состояния [13–15]. По всей вероятности, по крайней мере, одной из причин развития ПОКД, также, является постгипоксическая энцефалопатия. Ранее на это указывали и другие авторы [44, 46, 47].

Исследование проведено с использованием Z-анализа, что, несомненно, повышает его достоверность. Вместе с тем, работа имеет и ряд серьезных ограничений: старческий возраст и наличие ЦВЗ — всего лишь два из более, чем 60-ти известных predisposing факторов к развитию ПОД и ПОКД [2, 22, 49, 50, 51, 53, 54], а церебральная гипоксемия — всего лишь один из многочисленных иницирующих механизмов нейро-повреждения [55]. Мы осознанно «сузили» круг пациентов, так как на основании уже имеющихся исследований, опубликованных в отечественных научных изданиях [56, 57] предположили, что именно у больных с ЦВЗ церебральная гипоксемия (в нашем случае, конечно же, непреднамеренная, крайне нежелательная, своевременно обнаруженная и леченная) обладает максимальным повреждающим воздействием. Мы рассчитывали, что данное обстоятельство позволит выполнить исследование в относительно небольшой группе больных и в сжатые сроки. Наши предположения подтвердились, но насколько можно переносить обнаруженные закономерности на общую популяцию больных, можно определить только в результате дальнейших исследований.

Малое количество больных не позволило установить взаимосвязь и взаимозависимость частоты развития ПОКД и годовой летальности, тем не менее, наличие подобной связи отмечено в нескольких независимых исследованиях других авторов [4–6, 58], а значит, обнаруженные закономерности диагностики и профилактики ПОД и ПОКД, можно использовать для снижения количества п/о осложнений и летальности у хирургических больных.

Заклучение

У больных с церебро-васкулярными заболеваниями крайне опасны даже кратковременные эпизоды це-

The research was conducted with the help of the Z-analysis that, undoubtedly, increased its accuracy. However, the study had a number of serious restrictions: old age and presence of cerebrovascular diseases were only two of over than sixty known predisposing factors of the development of POD and POCD [2, 22, 49–51, 53, 54] whereas cerebral hypoxemia was the only one of various initiating mechanisms of neuro-injuries [55]. We consciously included limited the number of patients since (according to most Russian scientific publications [56, 57]) we assumed that the patients with cerebrovascular diseases had cerebral hypoxemia (in our case indeliberate, totally unacceptable, timely detected and cured) with a maximal affecting influence.

We considered that these circumstances would allow conducting the research in a relatively small group of patients and within the limited period. Our assumptions were proved, however, it would be necessary to determine, whether the defined regularities could be translated to a larger cohorts of patients in further studies.

A small cohort of patients did not allow establishing the interconnection and interdependence of the frequency of the development of POCD and annual mortality, although such connection was noted in several independent studies [4–6, 58]. It means that the defined regularities of diagnostics and prevention of POD and POCD can be used for reducing the number of postoperative complications and mortality of patients post-surgery.

Conclusion

Even short-term episodes of cerebrovascular complications are extremely dangerous in the patients with cardiovascular diseases. In cases of short-term episodes of cerebrovascular events, there is a high possibility of the development of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunctions, and the quarter of the patients might have stable and refractory dysfunctions remaining even in a year after operation. The early predictor of postoperative cognitive dysfunction is rising concentration of S100b protein in the blood of the patients 0.26 ng/ml above the norm.

ребральной гипоксемии. При возникновении последних велика вероятность развития послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции, причем, у четверти больных упорной и стойкой, сохраняющейся и через год после перенесенной операции. Ранним предиктором послеоперационной когнитивной дисфункции является рост содержания белка S100b в пробах крови больных выше порогового значения в 0,26 нг/мл.

Литература

1. Gendelman M. Postoperative nervous system dysfunction. *Anaesthesia*. 2000; 55 (4): 113–119.
2. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2011; 17 (4): 376–381. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece>. PMID: 21716111

References

1. Gendelman M. Postoperative nervous system dysfunction. *Anaesthesia*. 2000; 55 (4): 113–119.
2. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2011; 17 (4): 376–381. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece>. PMID: 21716111

Problems of anesthesia

3. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (3): 275–289. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x>. PMID: 11207462
4. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108 (1): 8–17. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296072.02527.18>. PMID: 18156877
5. Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., Angles E.M., Brenner L.A., Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 173–178. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818e4776>. PMID: 19106695
6. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S.; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548–555. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569>. PMID: 19225398
7. Steiner L. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28 (10): 723–732. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328349b7db>. PMID: 21912241
8. Лихванцев В.В., Куликов В.А., Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А. Возможные причины и пути профилактики коротких послеоперационных психических нарушений при регионарной и общей анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; 6: 71–74. PMID: 19230182
9. Young J., Murthy L., Westby M., Akunne A., O'Mahony R.; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010; 341: 3704. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3704>. PMID: 20667955
10. Лихванцев В.В. (ред.). Ингаляционная индукция и поддержание анестезии. М.: МИА; 2013: 320.
11. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева К., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Левиков Д.И. Анестезия у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями: нейропротекция и нейротоксичность ингаляционных анестетиков. *Вестн. интенс. терапии.* 2012; 4: 28–34.
12. Inouye S.K., Charpentier P.A. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996; 275 (11): 852–857. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530350034031>. PMID: 8596223
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ; 1995: 317.
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fourth edition text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000: 955.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013: 1000.
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. *Неврологический журнал.* 2004; 9 (1): 4–8.
17. Murkin J., Newman S., Stump D., Blumenthal J. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (5): 1289–1295. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00106-U](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00106-U). PMID: 7733754
18. Blumenthal J., Mahanna E., Madden D., White W., Croughwell N., Newman M. Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (5): 1345–1350. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00055-P](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00055-P). PMID: 7733766
19. Hanning C.D. Postoperative cognitive dysfunction. *Br. J. Anaesth.* 2005; 95 (1): 82–87. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei062>. PMID: 15640305
20. Makensen G., Gelb A. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004; 21 (2): 85–88. <http://dx.doi.org/10.1017/S0265021504002017>. PMID: 14977337
21. Wu C., Hsu W., Richman J., Raja S. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2004; 29 (3): 257–268. <http://dx.doi.org/10.1097/00115550-200405000-00013>. PMID: 15138912
22. Moller J., Cluitmans P., Rasmussen L., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C., Langeron O., Johnson T., Lauven P., Kristensen P., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J., Beneken J., Gravenstein J. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998; 351 (9106): 857–861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0). PMID: 9525362
23. Bigler D., Adelhof B., Petring O.U., Pederson N.O., Busch P., Kalhke P. Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. *Anaesthesia.* 1985; 40 (7): 672–676. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1985.tb10949.x>. PMID: 4025772
3. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (3): 275–289. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x>. PMID: 11207462
4. Price C.C., Garvan C.W., Monk T.G. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108 (1): 8–17. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296072.02527.18>. PMID: 18156877
5. Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., Angles E.M., Brenner L.A., Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 173–178. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818e4776>. PMID: 19106695
6. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S.; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548–555. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569>. PMID: 19225398
7. Steiner L. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28 (10): 723–732. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328349b7db>. PMID: 21912241
8. Likhvantsev V.V., Kulikov V.A., Bolshedvoren R.V., Kichin V.V., Fedorov S.A. Vozmozhnye prichiny i puti profilaktiki korotkikh posleoperatsionnykh psikhicheskikh narushenii pri regionalnoi i obshchei anestezi. [Possible causes and prevention ways of short-term postoperative mental disorders after regional and general anesthesia]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2008; 6: 71–74. PMID: 19230182.
9. Young J., Murthy L., Westby M., Akunne A., O'Mahony R.; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010; 341: 3704. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3704>. PMID: 20667955
10. Likhvantsev V.V. (red.). Ingalyatsionnaya induktsiya i podderzhanie anestezi. [Inhaled induction and maintenance of anesthesia]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2013: 320. [In Russ.]
11. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeleva K., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Levikov D.I. Anesteziya u bolnykh s soputstvuyuschimi tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami: neiroproteksiya i neirotoksichnost ingalyatsionnykh anestetikov. [Anesthesia in patients with concomitant cerebrovascular diseases: neuroprotection and neurotoxicity of inhaled anesthetics]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2012; 4: 28–34. [In Russ.]
12. Inouye S.K., Charpentier P.A. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996; 275 (11): 852–857. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530350034031>. PMID: 8596223
13. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei, svyazannykh so zdorov'eyem. Desyatyi peresmotr (MKB-10). [International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision (ICD-10)]. Zeneva: VOZ; 1995: 317. [In Russ.]
14. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fourth edition text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000: 955.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013: 1000.
16. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Legkie kognitivnye rasstroistva v pozhilom vozraste. [Mild cognitive impairments in the elderly]. *Neurologicheskyy Zhurnal.* 2004; 9 (1): 4–8. [In Russ.]
17. Murkin J., Newman S., Stump D., Blumenthal J. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (5): 1289–1295. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00106-U](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00106-U). PMID: 7733754
18. Blumenthal J., Mahanna E., Madden D., White W., Croughwell N., Newman M. Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (5): 1345–1350. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00055-P](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00055-P). PMID: 7733766
19. Hanning C.D. Postoperative cognitive dysfunction. *Br. J. Anaesth.* 2005; 95 (1): 82–87. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei062>. PMID: 15640305
20. Makensen G., Gelb A. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004; 21 (2): 85–88. <http://dx.doi.org/10.1017/S0265021504002017>. PMID: 14977337
21. Wu C., Hsu W., Richman J., Raja S. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2004; 29 (3): 257–268. <http://dx.doi.org/10.1097/00115550-200405000-00013>. PMID: 15138912
22. Moller J., Cluitmans P., Rasmussen L., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C., Langeron O., Johnson T., Lauven P., Kristensen P., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J., Beneken J., Gravenstein J. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998; 351 (9106): 857–861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0). PMID: 9525362
22. Moller J., Cluitmans P., Rasmussen L., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C., Langeron O., Johnson T., Lauven P., Kristensen P., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J., Beneken J., Gravenstein J. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction.

24. Campbell D.N., Lim M., Muir M.K., O'Sullivan G., Falcon M., Fison P., Woods R. A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery. *Anaesthesia*. 1993; 48 (5): 422–428. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07019.x>. PMID: 8317653
25. Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., O'Hara M.W., Mehta M.P., Pathak D., Kumar V., Clark C.R. Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology*. 1988; 69 (4): 507–515. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-198810000-00010>. PMID: 3177911
26. Newman S., Styggall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2007; 106 (3): 572–590. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200703000-00023>. PMID: 17325517
27. Riis J., Lomholt B., Haxholdt O., Kehlet H., Valentin N., Danielsen U., Dyrberg V. Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (1): 44–49. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1983.tb01903.x>. PMID: 6837235
28. Steinmetz J., Funder K.S., Dahl B.T., Rasmussen L.S. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54 (2): 162–168. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02098.x>. PMID: 19764909
29. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340100909>. PMID: 11430542
30. Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., Gordon S., Francis J., May L., Truman B., Speroff T., Gautam S., Margolin R., Hart R.P., Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001; 286 (21): 2703–2710. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>. PMID: 11730446
31. Ely E.W., Stephens R.K., Jackson J.C., Thomason J.W., Truman B., Gordon S., Dittus R.S., Bernard G.R. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (1): 106–112. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000098033.94737.84>. PMID: 14707567
32. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A.Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D.; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00020>. PMID: 11902253
33. Ouimet S., Riker R., Bergeron N., Cossette M., Kavanagh B., Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 1007–1013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0618-y>. PMID: 17404704
34. Freitas S., Simões M.R., Alves L., Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2013; 27 (1): 37–43. <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182420bfe>. PMID: 22193353
35. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., Breteler M.M., Nyenhuis D.L., Black S.E., Powers W.J., De Carli C., Merino J.G., Kalaria R.N., Vinters H.V., Holtzman D.M., Rosenberg G.A., Wallin A., Dichgans M., Marler J.R., Leblanc G.G. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37 (9): 2220–2241. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>. PMID: 16917086
36. Chertkow H., Massoud F., Nasreddine Z., Belleville S., Joannette Y., Bocti C., Drolet V., Kirk J., Freedman M., Bergman H. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ*. 2008; 178 (10): 1273–1285. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070797>. PMID: 18458258
37. Nagaraja D., Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158 (9): 1517–1519. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1517>. PMID: 11532743
38. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. PMID: 15817019
39. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 72–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-72>
- Lancet*. 1998; 351 (9106): 857–861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0). PMID: 9525362
23. Bigler D., Adelhof B., Petring O.U., Pederson N.O., Busch P., Kahlke P. Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1985; 40 (7): 672–676. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1985.tb0949.x>. PMID: 4025772
24. Campbell D.N., Lim M., Muir M.K., O'Sullivan G., Falcon M., Fison P., Woods R. A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery. *Anaesthesia*. 1993; 48 (5): 422–428. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07019.x>. PMID: 8317653
25. Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., O'Hara M.W., Mehta M.P., Pathak D., Kumar V., Clark C.R. Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology*. 1988; 69 (4): 507–515. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-198810000-00010>. PMID: 3177911
26. Newman S., Styggall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2007; 106 (3): 572–590. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200703000-00023>. PMID: 17325517
27. Riis J., Lomholt B., Haxholdt O., Kehlet H., Valentin N., Danielsen U., Dyrberg V. Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (1): 44–49. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1983.tb01903.x>. PMID: 6837235
28. Steinmetz J., Funder K.S., Dahl B.T., Rasmussen L.S. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54 (2): 162–168. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02098.x>. PMID: 19764909
29. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340100909>. PMID: 11430542
30. Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., Gordon S., Francis J., May L., Truman B., Speroff T., Gautam S., Margolin R., Hart R.P., Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001; 286 (21): 2703–2710. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>. PMID: 11730446
31. Ely E.W., Stephens R.K., Jackson J.C., Thomason J.W., Truman B., Gordon S., Dittus R.S., Bernard G.R. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (1): 106–112. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000098033.94737.84>. PMID: 14707567
32. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A.Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D.; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00020>. PMID: 11902253
33. Ouimet S., Riker R., Bergeron N., Cossette M., Kavanagh B., Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 1007–1013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0618-y>. PMID: 17404704
34. Freitas S., Simões M.R., Alves L., Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2013; 27 (1): 37–43. <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182420bfe>. PMID: 22193353
35. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., Breteler M.M., Nyenhuis D.L., Black S.E., Powers W.J., De Carli C., Merino J.G., Kalaria R.N., Vinters H.V., Holtzman D.M., Rosenberg G.A., Wallin A., Dichgans M., Marler J.R., Leblanc G.G. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37 (9): 2220–2241. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>. PMID: 16917086
36. Chertkow H., Massoud F., Nasreddine Z., Belleville S., Joannette Y., Bocti C., Drolet V., Kirk J., Freedman M., Bergman H. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ*. 2008; 178 (10): 1273–1285. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070797>. PMID: 18458258
37. Nagaraja D., Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158 (9): 1517–1519. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1517>. PMID: 11532743
38. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. PMID: 15817019
39. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. PMID: 15817019

Problems of anesthesia

40. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>. PMID: 11445689
41. ICU Delirium and Cognitive Impairment Study Group. <http://www.icudelirium.org/delirium/monitoring.htm>.
42. www.mocatest.org
43. Глушко А.Н. Основы психометрии. М.: изд-во Министерства обороны РФ; 1994: 91.
44. Rasmussen L., Stygall J., Newman S. Cognitive dysfunction and other long-term complications of surgery and anesthesia. In: Miller D. (ed.). *Miller's Anesthesia*. 2009; 2 (7): 2805–2820. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06959-8.00089-3>
45. Keith J.R., Puente A.E., Malcolmson K.L., Tartt S., Coleman A.E., Marks H.F.Jr. Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery. *Neuropsychology*. 2002; 16 (3): 411–421. <http://dx.doi.org/10.1037//0894-4105.16.3.411>. PMID: 12146688
46. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001: 328.
47. Browne S.M., Halligan P.W., Wade D.T., Taggart D.P. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1061–1064. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00616-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00616-0). PMID: 14566247
48. Burkhardt C.S., Steiner L.A. Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? *Hosp. Pract.* (1995). 2012; 40 (1): 214–223. <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2012.02.962>. PMID: 22406897
49. Ancelin M.L., de Roquefeuil G., Ledesert B., Bonnel F., Cheminal J.C., Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br. J. Psychiatry*. 2001; 178: 360–366. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.178.4.360>. PMID: 11282816
50. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S., Abildstrom H., Houx P., Korttila K., Kuipers H.M., Hanning C.D., Siersma V.D., Kristensen D., Canet J., Ibanaz M.T., Moller J.T., ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. 2002; 96 (6): 1351–1357. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200206000-00014>. PMID: 12170047
51. Leung J., Sands L., Mullen E., Wang Y., Vaurio L. Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60 (12): 1563–1568. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.12.1563>. PMID: 16424289
52. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18–30. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>. PMID: 18156878
53. Stockton P., Cohen-Mansfield J., Billig N. Mental status change in older surgical patients. Cognition, depression, and other comorbidity. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2000; 8 (1): 40–46. <http://dx.doi.org/10.1097/00019442-200002000-00006>. PMID: 10648294
54. Мороз В.В., Корниченко А.Н., Мозалев А.С., Парфенюк А.В., Шахматова С.В. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (4): 16–20. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-16>
55. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 47–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-47>
56. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Церебральная оксиметрия для прогнозирования неврологической дисфункции у кардиохирургических пациентов. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 48–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-1-48>
57. Заболотских И.Б., Рудометкин С.Г., Трембач Н.В. Предоперационные факторы риска развития делирия у пожилых пациентов после обширных абдоминальных операций. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 9 (4): 3–7.
58. Young J., Inouye S. Delirium in older people. *BMJ*. 2007; 334 (7598): 842–846. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39169.706574.AD>. PMID: 17446616
39. Beloborodova N.V., Dmitriyeva I.B., Chernevskaya E.A. Diagnosticheskaya znachimost belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Diagnostic value of S100B protein in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (6): 72–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-72>. [In Russ.]
40. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>. PMID: 11445689
41. ICU Delirium and Cognitive Impairment Study Group. <http://www.icudelirium.org/delirium/monitoring.htm>.
42. www.mocatest.org
43. Глушко А.Н. Основы психометрии. [Fundamentals of psychometry]. Moscow: izd-vo Ministerstva Oborony RF; 1994: 91. [In Russ.]
44. Rasmussen L., Stygall J., Newman S. Cognitive dysfunction and other long-term complications of surgery and anesthesia. In: Miller D. (ed.). *Miller's Anesthesia*. 2009; 2 (7): 2805–2820. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06959-8.00089-3>
45. Keith J.R., Puente A.E., Malcolmson K.L., Tartt S., Coleman A.E., Marks H.F.Jr. Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery. *Neuropsychology*. 2002; 16 (3): 411–421. <http://dx.doi.org/10.1037//0894-4105.16.3.411>. PMID: 12146688
46. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. [Brain ischemia]. Moscow: Meditsina Publishers; 2001: 328. [In Russ.]
47. Browne S.M., Halligan P.W., Wade D.T., Taggart D.P. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1061–1064. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00616-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00616-0). PMID: 14566247
48. Burkhardt C.S., Steiner L.A. Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? *Hosp. Pract.* (1995). 2012; 40 (1): 214–223. <http://dx.doi.org/10.3810/hp.2012.02.962>. PMID: 22406897
49. Ancelin M.L., de Roquefeuil G., Ledesert B., Bonnel F., Cheminal J.C., Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br. J. Psychiatry*. 2001; 178: 360–366. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.178.4.360>. PMID: 11282816
50. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S., Abildstrom H., Houx P., Korttila K., Kuipers H.M., Hanning C.D., Siersma V.D., Kristensen D., Canet J., Ibanaz M.T., Moller J.T., ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*. 2002; 96 (6): 1351–1357. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200206000-00014>. PMID: 12170047
51. Leung J., Sands L., Mullen E., Wang Y., Vaurio L. Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60 (12): 1563–1568. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.12.1563>. PMID: 16424289
52. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18–30. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>. PMID: 18156878
53. Stockton P., Cohen-Mansfield J., Billig N. Mental status change in older surgical patients. Cognition, depression, and other comorbidity. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2000; 8 (1): 40–46. <http://dx.doi.org/10.1097/00019442-200002000-00006>. PMID: 10648294
54. Moroz V.V., Korniyenko A.N., Mozalev A.S., Parfenyuk A.V., Shakhmayeva S.V. Problema povrezhdeniya golovnogogo mozga pri kardiokhirurgicheskikh vmeshatelstvakh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (4): 16–20. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-16>
55. Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiforov Yu.V. Faktory riska posleoperatsionnykh entsefalopatii v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (5): 47–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-47>
56. Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiforov Yu.V. Tserebralnaya oksimetriya dlya prognozirovaniya nevrologicheskoi disfunktsii u kardiokhirurgicheskikh patsientov. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Cerebral oximetry for the prediction of neurological dysfunction in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 47–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-47>
57. Zabolotskikh I.B., Rudometkin S.G., Trembach N.V. Predoperatsionnye faktory riska razvitiya deliriy u pozhiykh patsientov posle obshirnykh abdominalnykh operatsii. [Preoperative risk factors of delirium in elderly patients after extensive abdominal surgery]. *Vestnik Anestezologii i Reanimatologii*. 2012; 9 (4): 3–7.
58. Young J., Inouye S. Delirium in older people. *BMJ*. 2007; 334 (7598): 842–846. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39169.706574.AD>. PMID: 17446616

Поступила 10.06.14

Submitted 10.06.14

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА μ -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА OPRM1 A118G НА ТЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В. М. Женило, О. А. Махарин

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, Ростов-на-Дону, Россия,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29

The Influence of the A118G Polymorphism of the μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) on the Course of Total Intravenous Anesthesia in Gynecological Patients

V. M. Zhenilo, O. A. Makharin

Department of Anesthesiology and Rheumatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
29, Nakhichevansky Per., Rostov-on-Don 344022

Цель исследования — изучение влияния полиморфизма A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 на течение тотальной внутривенной анестезии. **Материалы и методы.** Выборку составила 161 пациентка гинекологического профиля, которым были выполнены оперативные вмешательства в плановом порядке в условиях стандартной схемы тотальной внутривенной анестезии. Всем обследованным осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивного среднего артериального давления (САД), пульсоксиметрии (SpO_2), биспектрального индекса и соматосенсорных вызванных потенциалов до и после введения индукционной дозы анестетика, интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде. Полиморфные варианты изучаемого гена определяли методом аллель-специфической ПЦР. **Результаты.** В зависимости от выявленного генотипа пациентки были распределены на три группы: I группа — носительницы генотипа 118A/A ($n=101$ пациентка), II группа — носительницы генотипа 118A/G ($n=48$ пациенток), III группа — носительницы генотипа 118G/G ($n=12$ пациенток). Интраоперационно у носительниц генотипа 118G/G отмечали склонность к гипертензии, более высокий расход фентанила и дроперидола по сравнению с носительницами генотипов 118A/A и 118A/G. Межгрупповая разница значений биспектрального индекса была статистически недостоверной во время операции. В раннем послеоперационном периоде у гомозигот 118G-аллеля отмечали более глубокий уровень седации, что коррелировало с достоверно более низкими значениями биспектрального индекса ($p<0,01$) и увеличением частоты развития побочных реакций ($p<0,01$). При этом латентность и амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов у носительниц генотипа 118G/G имели наименьшие колебания, по сравнению с гомо- и гетерозиготами по A-аллелю ($p<0,01$). **Заключение.** Полиморфизм A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 влияет на течение тотальной внутривенной анестезии. Пациентки с генотипом 118 G/G нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков, что требовало более длительного наблюдения в раннем послеоперационном периоде. **Ключевые слова:** тотальная внутривенная анестезия, полиморфизм, μ -опиоидный рецептор, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Objective: to investigate the influence of the A118G polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) on the course of total intravenous anesthesia. **Subjects and methods.** A sample consisted of 161 gynecological patients who had undergone elective surgery under conventional total intravenous anesthesia. Heart rate, noninvasive mean blood pressure, peripheral oxygen saturation, bispectral index, and somatosensory evoked potentials were monitored in all the examinees before and after administration of the induction dose of an anesthetic, in the intraoperative and early postoperative period. The polymorphic variants of the gene in question were determined by allele-specific PCR. **Results.** According to the identified genotype, the patients were divided into 3 groups: 1) 118A/A genotype carriers ($n=101$); 2) 118A/G genotype carriers ($n=48$); 3) 118G/G genotype carriers ($n=12$). It was intraoperatively found that the 118G/G genotype carriers tended to have hypertension and to consume higher quantities of fentanyl and droperidol than the 118A/A and 118A/G carriers. The intergroup difference in the bispectral index was statistically insignificant during surgery. In the early postoperative period, the 118G-allele homozygotes showed a deeper level of sedation, which correlated with the significantly lower values of the bispectral index ($p<0.01$) and the higher incidence of adverse reactions ($p<0.01$). At the same time, the latency and amplitude of somatosensory evoked potentials in the 118G/G genotype carriers showed the least variations as compared to the A-allele homozygotes and heterozygotes ($p<0.01$). **Conclusion.** The A118G polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) affects the course of total intravenous anesthesia. The 118G/G genotype patients needed larger

Адрес для корреспонденции:

Махарин Олег Андреевич
E-mail: olegmaharin@yandex.ru

Correspondence to:

Makharin Oleg Andreevich
E-mail: olegmaharin@yandex.ru

doses of narcotic analgesics, requiring a longer follow-up in the early postoperative period. **Key words:** total intravenous anesthesia, polymorphism, μ -opioid receptor, somatosensory evoked potentials.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-53-63

Введение

Совершенствование способов обезболивания при проведении хирургических вмешательств является актуальной проблемой анестезиологии [1–4]. Восприятие и ответ на один и тот же ноцицептивный стимул у пациентов происходит по-разному [5–7]. Генетические особенности индивида играют в этом немаловажную роль [8–12]. Так, полиморфизм гена глутамины может приводить к развитию когнитивной дисфункции и формированию хронического болевого синдрома [13, 14]. Генетический полиморфизм серотониновых рецепторов существенно влияет на восприятие боли, связанной с термическим раздражением. Низкая экспрессия гена транспортера серотонина, приводит к формированию гипоалгезии в ответ на пороговую термическую боль и к формированию гипералгезии в ответ на надпороговый термический ноцицептивный стимул [15–17]. У пациентов со сниженной активностью катехолортомилтрансферазы отмечается более высокий болевой порог в ответ на повторный ноцицептивный стимул [18–20]. Применительно к антиноцицептивной системе установлено, что у носителей изоформы опиоидного рецептора MOR-1K существенно снижена эффективность наркотических анальгетиков [21, 22]. Ряд исследователей показал, что у носителей генотипов 118A/G, 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1 снижается ответ на введение фентанила и альфентанила и такие пациенты нуждались в больших дозах наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [23–25]. У гомозиготных носительниц минорной аллели в раннем послеоперационном периоде чаще отмечались побочные эффекты в виде тошноты и рвоты, связанные с введением наркотических анальгетиков [26, 27]. Однако другие авторы не выявили каких-либо статистически достоверных различий в расходе наркотических анальгетиков среди носительниц различных генотипов OPRM1 [24].

Цель работы — оценка влияния полиморфизма A118G μ -опиоидного рецептора OPRM1 на течение тотальной внутривенной анестезии.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 20112 от 20.12.2012). Работа выполнена в рамках рандомизированного, двойного слепого клинического исследования.

В исследование были включены 161 пациентка (европеиды и монголоиды) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $33,25 \pm 6,26$ лет), проживающие в Ростовской области, госпитализированные в отделение гинекологии МБУЗ «Городская больница №6» г. Ростова-на-Дону, которым вы-

Introduction

The improving pain relief strategies in surgery is a challenging problem in contemporary anesthesiology-reanimatology [1–4]. The perception and response to the sample nociceptive stimulus in patients occurs in different ways [5–7]. Genetic characteristics of an individual might play important role in this process [8–12]. For example, gene polymorphism of glutaminase leads to the development of cognitive dysfunction and formation of chronic pain syndrome [13–14]. Genetic polymorphism of serotonin receptors significantly affects the perception of pain associated with thermal irritation. Low expression of the serotonin transporter leads to the formation of hypoalgesia to a threshold heat pain and above-threshold thermal nociceptive stimuli [15–17]. Patients with reduced activity of catechol-O-methyltransferase possess higher pain threshold to repeated nociceptive stimuli [18–20]. In relation to the antinociceptive system the native isoforms of opioid receptor MOR-1K significantly reduce the effectiveness of narcotic analgesics [21, 22]. Carriers of genotypes of 118A/G, 118G/G of μ -opioid receptor gene OPRM1 are characterized by reduced responses to the fentanyl and alfentanil resulted in a need in higher doses of narcotic analgesics in early postoperative period [23–25]. Side effects such as nausea and vomiting associated with the administration of narcotic analgesics were reported more frequently in post-surgery homozygous carriers of the minor alleles [26, 27]. However, other authors did not reveal any statistically significant differences in the consumption of narcotic analgesics among the different carriers of the OPRM1 genotypes [28].

The aim of our study was to evaluate the effect of the A118G polymorphism in μ -opioid receptor OPRM1 gene on total intravenous anesthesia.

Materials and Methods

The study was approved by the local independent ethics committee of the Rostov state medical university (Protocol No.20112 from 20.12.2012). The work was performed as two randomized, double-blind clinical studies.

Study enrolled 161 patients (European and Asian population) of 20 to 45 years old (mean age 33.25 ± 6.26 years) who were residents of the Rostov region, hospitalized in the Department of gynecology, City Hospital №6, Rostov-on-Don. All patients received total intravenous anesthesia during gynecological operations.

Criteria for inclusion in the study:

1. Age of patients (20–45 years).
2. No comorbidity in patients on admittance.
3. Patients with chronic bronchitis, chronic pharyngitis, chronic gastritis with remission for at least 3 months and more (patients with diseases of central nervous system, liver and kidneys without failure were excluded from the study).
4. No history of alcohol, drug, nicotine addiction, or durable medication.

полняли тотальную внутривенную анестезию при операциях гинекологического профиля.

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациенток 20–45 лет
- Отсутствие сопутствующей патологии
- При наличии в анамнезе хронического бронхита, хронического фарингита, хронического гастрита вне обострения и т.д., период ремиссии составлял не менее 3 месяцев

• Отсутствие в анамнезе алкогольной, наркотической, никотиновой зависимости, а также длительного приема каких-либо лекарственных средств

- Индекс массы тела до 27,5 кг/м²
- Плановые оперативные вмешательства

Критерии исключения из исследования:

- Наличие в анамнезе патологии центральной нервной системы, в т.ч. вегето-сосудистой дистонии;
- Наличие в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы;
- Наличие в анамнезе дыхательной недостаточности;
- Наличие в анамнезе патологии печени и желчевыводящих путей;
- Наличие в анамнезе заболеваний почек;
- Наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, аллергии;
- Наличие в анамнезе сахарного диабета;
- Наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции
- Индекс массы тела более 27,5 кг/м².

Всем больным были выполнены оперативные вмешательства в плановом порядке в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА). Наиболее типичными оперативными вмешательствами были: резекция кисты яичника, лапароскопическая консервативная миомэктомия, надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки. Продолжительность операции колебалась в пределах от 35 до 98 минут (в среднем 62,48±11,27 минут).

Схема тотальной внутривенной анестезии была стандартной и включала следующие этапы:

- Преднарковая подготовка, которая подразумевала назначение сибазона в дозе 10 мг в/м в ночь накануне операции и за два часа до поступления в операционную.
- Интраоперационный период. При поступлении пациенток в операционную им вводили внутривенно атропин в дозе 0,5 мг, сибазон 10 мг (ФГУП «Московский эндокринный завод»), промедол 20 мг и кетамин в дозе 0,4 мг/кг (ФГУП «Московский эндокринный завод»). Индукцию проводили внутривенным ступенчатым введением пропофола (Пропофол-Липуро, В.Вгауп, Германия) по 10 мг каждые 5 секунд до тех пор, пока уровень биспектрального индекса не опускался до уровня менее 60. Интубацию трахеи производили через 3–5 минут после введения сукцинилхолина в дозе 1,5–2 мг/кг, при значениях биспектрального индекса от 45 до 55. Искусственную вентиляцию легких проводили смесью воздуха и кислорода в соотношении 2:1 в режиме нормовентиляции (наркочный аппарат Datex Ohmeda Aespire). За 2 минуты до начала операции вводили фентанил в дозе 0,005±0,0007 мг/кг. Миорелаксацию осуществляли введением пипекурония в дозе 0,06–0,07 мг/кг. В дальнейшем гипнотический эффект поддерживали микроструйным введением пропофола в дозе 100–150 нг/кг/мин и микроструйным введением кетамина в дозе 0,2 мг/кг/час. Анальгезию осуществляли болюсным введением фентанила в дозе 0,003±0,00045 мг/кг при увеличении частоты сердечных сокращений и/или среднего артериального давления более, чем на 20%.

Оценку адекватности общей анестезии проводили согласно Гарвардским стандартам мониторинга анестезии с дополнительным анализом биспектрального индекса и соматосенсорных вызванных потенциалов. Мониторировались насыщение крови кислородом (SpO₂) методом пульсоксиметрии, частота сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное среднее артериальное давление (САД — неинвазивно), данные

5. Elective surgery.

6. The body mass index less than 27.5 kg/m².

Criteria for exclusion from the study:

1. A history of pathology of the central nervous system including vegetative vascular dystonia.
2. A history of pathology of the cardiovascular system.
3. A history of respiratory failure.
4. A history of liver disease and biliary tract.
5. A history of kidney disease.
6. A history of autoimmune diseases, allergies.
7. A history of diabetes.
8. A history of HIV infection.
9. The body mass index more than 27.5 kg/m².

All patients were operated in a planned manner under total intravenous anesthesia (TIVA). The most common operations were: resection of ovarian cysts, laparoscopic conservative myomectomy, supracervical amputation of the uteri, hysterectomy. The operative time ranged from 35 to 98 minutes (average 62.48±11.27 minutes).

Scheme of total intravenous anesthesia was standard and included the following step. Premedication: administration of sibazon at a dose of 10 mg at night before surgery and two hours before entering the operating room.

Intraoperative period: after admittance at the operating room patients were administered with atropine intravenously at a dose of 0.5 mg, sibazon 10 mg («Moscow endocrine plant»), promedol 20 mg and ketamine 0.4 mg/kg («Moscow endocrine plant»). Induction was performed by intravenously bolus injection of propofol (Propofol-Lipuro, B. Braun, Germany), 10 mg every 5 seconds, until the level of bispectral index decreased less than 60. Tracheal intubation was performed in 3–5 minutes after administration of succinylcholine (1.5–2 mg/kg), in means of bispectral index from 45 to 55. Mechanical lung ventilation was performed with a mixture of air and oxygen in the ratio 2:1 (DatexOhmedaAespire) in a normoventilation mode. In two minutes before the incision fentanyl at a dose of 0.005±0.0007 mg/kg was administered. Myorelaxation was carried out by the introduction of pipecuronii at a dose of 0.06 to 0.07 mg/kg. During the surgery propofol (100–150 ng/kg/min) and ketamine (0.2 mg/kg/hour) were administered for maintenance of anaesthesia. Analgesia was carried out by bolus administration of fentanyl at a dose of 0.003±0.00045 mg/kg if heart rate and/or mean arterial pressure increased more than 20% of initial values.

The assessment of the adequacy of general anesthesia was performed according to Harvard standards monitoring anesthesia (heart rate (HR), noninvasive mean arterial pressure (NIMBP), electrocardiography (I — first standard abstraction) and plethysmography were analyzed, the oxygen saturation (SpO₂) was estimated by pulse oximetry and analysis of changes of bispectral and somatosensory evoked potentials (SSEP).

The study of the bioelectric activity of the cerebral cortex was carried out by evaluating the bispectral index (monitor «miter-01-RD» (Russia) and somatosensory evoked potentials changes (two channel monitor «Neuromian», Russia). Registration of somatosensory evoked potentials was carried out using the median nerve (between the middle and lower third of the forearm). The threshold of pain was determined before induction and then spent the stimulation of the median nerve rectangular pulse current duration of 1 msec with a frequency of 5 pulses per second. The intensity of the stimulus was 110–120% of a pain threshold, number of incentives for the same averaging — 512, the values of a band varied from 2 Hz to 100 Hz. The duration of epoch analysis was 50 msec. The latency (the time from the moment of stimulation until the component was registered) and the amplitude (the difference between the components N19 and P23 was estimated) of the three main components (N19, P23, N32) of SSEP were studied. The latency and amplitudes of components were registered automatically according to the recommendations of V. V. Gnezdicki (1997)

All functional studies were conducted at following stages:

Problems of anesthesia

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей гена OPRM1 среди пациенток различных рас, вошедших в исследование.**Table 1. The frequency of genotypes and alleles of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) in patients.**

Parameters	Parameter values in the groups			
	Europeans		Mongoloids	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Genotypes				
118A/A	91	65.94	10	43.48
118A/G	40	28.99	8	34.78
118G/G	7	5.07	5	21.73
Alleles				
A	222	80.43%	28	60.87
G	54	19.57%	18	39.13

Note (примечание): Parameters — показатели; parameter values in the groups — значение параметров в группах; europeans — европеоиды; mongoloids — монголоиды; genotypes — генотипы; alleles — аллели; *n* — число больных.

электрокардиографии (I — первое стандартное отведение) и плетизмограмма.

Изучение биоэлектрической активности коры головного мозга проводилось с помощью оценки биспектрального индекса в режиме реального времени (монитор «Митар-01-РД» Россия), а также путем анализа соматосенсорных вызванных потенциалов (двухканальный нейромонитор «Нейромиан», Россия). Регистрацию соматосенсорных потенциалов осуществляли со срединного нерва (граница средней и нижней трети предплечья). Перед индукцией в наркоз определяли болевой порог, после чего проводили стимуляцию срединного нерва прямоугольным импульсным током длительностью 1 мс с частотой 5 импульсов в секунду. Интенсивность стимула составила 110–120% болевого порога. Количество стимулов для одного усреднения — 512. Полоса частот была в пределах 2–100 Гц. Эпоха анализа составляла 50 мс. Изучали латентность (время от момента стимуляции до появления компонента) и амплитуду (разность между компонентами (N19) и (P23)) трех основных компонентов (N19, P23, N32) ССВП.

Определение латентности компонентов и межпиковых амплитуд производилось автоматически согласно рекомендациям В. В. Гнездицкого (1997).

Все функциональные исследования проводились на следующих этапах:

1. При поступлении пациентки в операционную (данные показатели принимались за исходные);
2. После введения индукционной дозы и оротрахеальной интубации (через 2 минуты), но до кожного разреза;
3. Во время лапаротомии (на этапе наиболее выраженного соматического компонента боли);
4. На этапе экстирпации, ампутации матки, энуклеации узла (на этапе наиболее выраженного висцерального компонента боли);
5. В раннем послеоперационном периоде (через 15 минут после окончания операции).

Исследование полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием специфических прямого и обратного праймеров (Biosune Biotechnology Co. Ltd, Китай) по методике описанной ранее [27]. В зависимости от выявленного генотипа больные были распределены на три группы (табл. 1): I группа — 101 носительница генотипа 118A/A (носительницы нормальной аллели, мажорный вариант), II группа — 48 носительниц генотипа 118A/G (гетерозиготные носительницы полиморфной аллели), III группа — 12 носительниц генотипа 118G/G (гомозиготные носительницы полиморфной (минорной) аллели) ($p=0,073$ согласно уравнению Харди-Вайнберга). Генотипирование было выполнено в лаборатории генетики человека НИИ Биологии ЮФУ (г. Ростов-на-Дону).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel, SPSS 17,0, с

1. after the patient entered the operating room (start point);
2. after induction and intubation (in 2 minutes), but prior to skin incision;
3. during laparotomy (on a stage of the most significant somatic component of pain);
4. at the stage of removing, amputation of the uterus, enucleation of the node (at the stage of most significant visceral component of pain);
5. in early postoperative period (15 minutes after the surgery was completed).

The polymorphism of the μ -opioid receptor gene OPRM1 was detected by polymerase chain reaction using specific forward and reverse primers (Biosune Biotechnology Co. Ltd, China) according to the method described previously [27]. Depending on the identified genotype patients were divided into three groups (table 1): group I — 101 carriers genotype 118A/A (carriers of the normal allele, the major variant), group II — 48 carriers 118A/G genotype (heterozygous carriers of the polymorphic alleles), group III — 12 carriers of genotype 118G/G (homozygous carriers of the polymorphic (minor) alleles) ($P=0.073$ demonstrating not significant difference from the Hardy-Weinberg equilibrium). Genotyping was performed in the laboratory of human genetics, Institute of Biology, Southern Federal University, Rostov-on-Don).

Statistical processing of the obtained data was performed using analysis of variance (ANOVA) and discriminant analysis by SPSS 17,0 and Microsoft Excel. To evaluate the significance of intra-group differences between the original and final values of variables nonparametric Wilcoxon criterion was employed. Statistically significant differences were considered at $P \leq 0,05$.

Results and Discussion

Statistically significant differences between East Europeans and ethnic Asian carriers of the same genotypes were not identified in consumption of drugs for TIVA, course of anesthesia and early postoperative period ($P \leq 0,05$).

Comparison of doses of drugs for general anesthesia revealed increased consumption of fentanyl in heterozygous and homozygous carriers of the minor G-allele compared to homozygous carriers of the major A-alleles. Thus in the first hour of operation the dose of fentanyl in the first group (the carriers of the genotype 118A/A) was 0.0045 ± 0.0003 mg/kg, in second group (118A/G) — 0.0054 ± 0.0004 mg/kg, and in the third group (118G/G) — 0.0081 ± 0.0008 mg/kg. The total dose of fentanyl in homozygous carriers of the a-allele was 0.0059 ± 0.0006 mg/kg, heterozygous carriers of the G-allele 0.0073 ± 0.007 mg/kg and in homozygous carriers of the G-allele —

Таблица 2. Расход средств для анестезии у носительниц генотипов μ -опиоидного рецептора OPRM1 ($M \pm m$).
Table 2. The dose of the drugs for anesthesia in carriers of different genotypes of μ -opioid receptor gene (OPRM1) ($M \pm m$).

Drug	Induction dose (mg/kg)			Doses on the first hour of surgery (mg/kg)			Total doses (mg/kg)		
	118A/A	118A/G	118G/G	118A/A	118A/G	118G/G	118A/A	118A/G	118G/G
Propofol	3.11 $\pm$ 0.16	3.08 $\pm$ 0.16	3.33 $\pm$ 0.18	3.76 $\pm$ 0.19	4.19 $\pm$ 0.21	4.26 $\pm$ 0.24	4.41 $\pm$ 0.18	4.66 $\pm$ 0.18	4.78 $\pm$ 0.22
Ketamine	0.42 $\pm$ 0.014	0.39 $\pm$ 0.012	0.41 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.04	1.21 $\pm$ 0.01	1.24 $\pm$ 0.02	1.32 $\pm$ 0.02
Fentanyl	0.0029 $\pm$	0.0031 $\pm$	0.0030 $\pm$	0.0045 $\pm$	0.0054 $\pm$	0.0081 $\pm$	0.0059 $\pm$	0.0073 $\pm$	0.010 $\pm$
	0.0004	0.0003	0.0002	0.0003	0.0004	0.0008**	0.0006	0.0007	0.002**
	0.041 $\pm$	0.041 $\pm$	0.046 $\pm$	0.059 $\pm$	0.061 $\pm$	0.073 $\pm$	0.073 $\pm$	0.076 $\pm$	0.082 $\pm$
	0.003	0.004	0.002	0.004	0.008	0.004	0.007	0.008	0.005
Droperidol	0.05 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.24 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.01	0.34 $\pm$ 0.02*	0.31 $\pm$ 0.01	0.31 $\pm$ 0.02	0.41 $\pm$ 0.09*

Note (примечание): drug — препарат; induction dose (mg/kg) — индукционная доза (мг/кг); doses on the first hour of surgery (mg/kg) — расход препарата за первый час операции (мг/кг); total doses (mg/kg) — суммарная доза (мг/кг); propofol — пропофол; ketamine — кетамин; fentanyl — фентанил; droperidol — дроперидол; m — the average error. * — $p < 0,05$ (ANOVA); ** — $p < 0,01$ (ANOVA).

использованием метода однофакторного дисперсного анализа (ANOVA), дискриминантного анализа. Для установления внутригрупповых различий между исходными и окончательными результатами использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимыми расценивались эффекты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистически значимые различия расхода медикаментов для ТВА, течения анестезии и раннего послеоперационного периода между европеоидами и монголоидами, носительницами одинаковых генотипов, выявлены не были ($p > 0,05$), что позволило объединить их в общие группы.

Сравнение расхода средств для общей анестезии выявило повышенный расход фентанила у гетерозиготных и гомозиготных носительниц минорной G-аллели по сравнению с гомозиготными носительницами мажорной A-аллели. Так, за первый час операции расход фентанила в первой группе (носительницы генотипа 118A/A) составил $0,0045 \pm 0,0003$ мг/кг, во второй группе (118A/G) расход колебался в пределах $0,0054 \pm 0,0004$ мг/кг, а в третьей группе (118G/G) μ -опиоидного рецептора OPRM1 средняя доза фентанила за первый час операции была $0,0081 \pm 0,0008$ мг/кг. Общая доза фентанила у гомозиготных носительниц A-аллели была $0,0059 \pm 0,0006$ мг/кг, у гетерозиготных носительниц G-аллели $0,0073 \pm 0,007$ мг/кг, у гомозиготных носительниц G-аллели $0,01 \pm 0,0015$ мг/кг. Таким образом, расход фентанила был достоверно выше у носительниц генотипа 118A/G ($p \leq 0,05$) и 118G/G ($p \leq 0,01$) по сравнению с носительницами генотипа 118A/A μ -опиоидного рецептора OPRM1. У гомозиготных носительниц минорной аллели μ -опиоидного рецептора также отмечался более высокий суммарный расход дроперидола в сравнении с гомозиготными носительницами мажорной аллели на $30,21 \pm 3,11\%$ ($p \leq 0,01$).

Различия в расходе других препаратов, используемых для проведения анестезии, были не достоверны (табл. 2).

0.01 ± 0.0015 mg/kg. Thus, the consumption of fentanyl was significantly higher in carriers of the genotype 118A/G ($P \leq 0,05$) and 118G/G ($P \leq 0,01$) when compared with carriers of the genotype 118A/A of μ -opioid receptor OPRM1. Homozygous carriers of the minor allele of μ -opioid receptor needed higher total doses of droperidol ($30.21 \pm 3.11\%$, $P \leq 0,01$), compared to homozygous carriers of the major allele.

Differences in the consumption of other drugs for anesthesia were not significant (Table 2).

Differences in changes between groups in values of bispectral index were minor and statistically insignificant on the first, second, third and fourth stages of the study. However, at the fifth stage of the research, values of bispectral index were significantly lower ($P \leq 0,05$) in carriers of the genotype 118G/G of μ -opioid receptor OPRM1 (76.75 ± 4.94) compared to the values of this parameter in carriers of a genotype 118A/A (82.32 ± 3.48) and 118A/G (82.73 ± 3.95) indicating a deeper level of sedation, and was associated with higher total dose of fentanyl and droperidol during operation.

The dynamic of changes in the amplitude and latency of somatosensory evoked potentials at the second, third and fourth stages demonstrated that the patients of group III had less variation of that parameters than in the I and II groups, and exhibited an increased sensitivity to nociceptive stimuli despite the higher doses of narcotic analgesics (table 3). This fact is presumably related to altered μ -opioid receptor signaling in brain compartments of carriers of 118G/G genotype [30].

Homozygous carriers of the A-allele OPRM1 had decreased amplitude of N19 compared to the original data at the 2nd stage ($34.71 \pm 1.29\%$, $P < 0.01$), 3rd stage ($29.53 \pm 2.12\%$, ($P < 0.01$), and 4th stage (36.25 ± 1.8 , ($P < 0.01$). Heterozygous carriers of the G-allele OPRM1 had less pronounced changes of the amplitude of N19: on the 2nd stage this parameter was decreased to $33.86 \pm 3.38\%$ ($P < 0.05$), on 3rd stage — to $25.22 \pm 2.93\%$ ($P < 0.05$), on 4th stage to $27.62 \pm 1.31\%$ ($P < 0.05$). Homozygous carriers of the G-allele of OPRM1 had decreased amplitude of this component only to $7.93 \pm 0.64\%$ (2nd stage), $10.89 \pm 0.26\%$

При сопоставлении межгрупповых различий изменений значений биспектрального индекса мы установили, что на первом, втором, третьем и четвертом этапах исследования межгрупповые различия значения биспектрального индекса были незначительными и статистически недостоверными. Однако на пятом этапе исследования значения биспектрального индекса были достоверно ниже ($p < 0,05$) у носительниц генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1 ($76,75 \pm 4,94$), по сравнению со значениями данного показателя у носительниц генотипа 118A/A ($82,32 \pm 3,48$) и 118A/G ($82,73 \pm 3,95$), что указывало на более глубокий уровень седации, и было связано с большей суммарной дозой введенного фентанила и дроперидола.

При сопоставлении динамики изменений амплитуды и латентности соматосенсорных вызванных потенциалов на втором, третьем и четвертом этапах регистрации данных показателей мы установили, что у пациенток III группы колебания значений были менее выражены, чем в I-й и II-й группах, что указывало на повышенную чувствительность к ноцицептивному стимулу, несмотря на больший расход наркотических анальгетиков (табл. 3), что вероятнее всего, связано с замедлением образования циклического аденозинмононуклеотида [30].

Наиболее значимое снижение амплитуды N19, по сравнению с исходными данными, было зарегистрировано у гомозиготных носительниц A-аллели OPRM1: на 2-ом этапе на $34,71 \pm 1,29\%$ ($p < 0,01$), на 3-ем этапе на $29,53 \pm 2,12\%$ ($p < 0,01$), на 4-м этапе на $36,25 \pm 1,81\%$ ($p < 0,01$). У гетерозиготных носительниц G-аллели OPRM1 изменение амплитуды N19 было менее выраженным: 2-й этап — уменьшалась на $33,86 \pm 3,38\%$ ($p < 0,05$), 3-й на $25,22 \pm 2,93\%$ ($p < 0,05$), 4-й на $27,62 \pm 1,31\%$ ($p < 0,05$). У гомозиготных носительниц G-аллели исследуемого гена OPRM1 амплитуда данного компонента уменьшалась только на $7,93 \pm 0,64\%$ (2-й этап), на $10,89 \pm 0,26\%$ (3-й этап) и на $10,96 \pm 0,78\%$ (4-й этап), что было достоверно ниже, по сравнению с носительницами генотипов 118A/A и 118A/G ($p < 0,01$).

При сопоставлении значений N19 в раннем послеоперационном периоде с исходными данными, установлено, что у носительниц мажорного генотипа отмечалось увеличение латентности N19 на $15,24 \pm 0,32\%$ с одновременным снижением амплитуды N19 на $34,14 \pm 1,82\%$ ($p < 0,01$). У носительниц генотипа 118A/G латентность N19 была больше исходных значений на $11,18 \pm 0,92\%$, а амплиту-

Таблица 3. Динамика показателей компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов на этапах исследования у пациенток разных генотипов OPRM1 ($M \pm m$).
Table 3. Dynamics of the components of SSEP during studies in carriers of different genotypes of μ -opioid receptor gene (OPRM1) ($M \pm m$).

Genotype/ Indicators of SSEP nsec/mV	Value of indicators in the stages of the study											
	I			II			III			IV		
	N19	P23	N32	N19	P23	N32	N19	P23	N32	N19	P23	N32
118A/A												
Latency (nsec)	19,75 $\pm$ 0,84	22,89 $\pm$ 0,62	32,74 $\pm$ 0,81	26,37 $\pm$ 0,83	29,78 $\pm$ 0,96	40,03 $\pm$ 0,61	27,57 $\pm$ 0,63	29,61 $\pm$ 1,46	42,08 $\pm$ 0,58	23,47 $\pm$ 0,87	27,73 $\pm$ 0,86	44,02 $\pm$ 0,90
Amplitude (mV)	528,39 $\pm$ 13,84	-487,55 $\pm$ 13,15	—	344,55 $\pm$ 21,27	-379,81 $\pm$ 14,97	—	371,97 $\pm$ 14,52	-368,38 $\pm$ 17,47	—	336,91 $\pm$ 21,69	-392,68 $\pm$ 14,47	—
118A/G												
Latency (nsec)	19,87 $\pm$ 0,95	23,34 $\pm$ 0,86	33,52 $\pm$ 1,03	24,87 $\pm$ 1,21	28,66 $\pm$ 1,22	40,82 $\pm$ 0,85	26,83 $\pm$ 1,29	29,35 $\pm$ 1,43	42,26 $\pm$ 2,08	26,33 $\pm$ 1,07	29,21 $\pm$ 1,23	43,25 $\pm$ 1,71
Amplitude (mV)	524,57 $\pm$ 13,37	-508,46 $\pm$ 16,62	—	373,13 $\pm$ 17,47	-405,79 $\pm$ 19,06	—	376,35 $\pm$ 17,64	-397,88 $\pm$ 19,95	—	374,19 $\pm$ 16,12	-407,21 $\pm$ 17,94	—
118G/G												
Latency (nsec)	20,37 $\pm$ 0,91	23,04 $\pm$ 0,36	32,93 $\pm$ 0,69	22,33 $\pm$ 0,9	24,25 $\pm$ 0,96*	35,31 $\pm$ 1,02*	21,25 $\pm$ 0,73*	24,11 $\pm$ 0,59*	35,42 $\pm$ 0,58*	21,88 $\pm$ 0,64	25,11 $\pm$ 0,67	36,27 $\pm$ 0,97*
Amplitude (mV)	511,49 $\pm$ 18,27	-504,08 $\pm$ 17,38	—	469,01 $\pm$ 18,03	-468,33 $\pm$ 22,23**	—	451,92 $\pm$ 12,16**	-464,25 $\pm$ 8,69**	—	454,47 $\pm$ 8,25**	-467,58 $\pm$ 14,82**	—

Note (примечание): genotype — генотип; indicators of SSEP (somatosensory evoked potentials) nsec/mV — показатели соматосенсорные вызванные потенциалы нс/мВ; value of indicators in the stages of the study — значение показателей на этапах исследования; latency (nsec) — латентность (нс); amplitude (mV) — амплитуда (мВ); 118A/A — генотип 118A/A, 118A/G — генотип 118A/G; 118G/G — генотип 118G/G. N19, P23 и W32 — основные компоненты соматосенсорных вызванных потенциалов. * — $p < 0,05$ (ANOVA); ** — $p < 0,01$ (ANOVA).

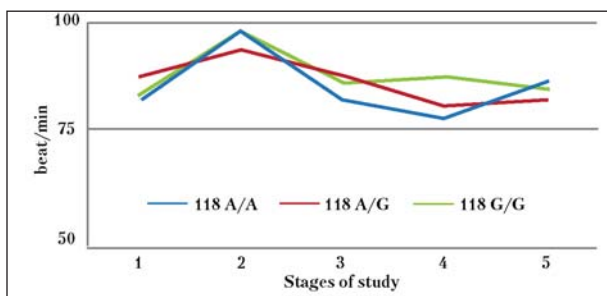


Рис. 1. Динамика изменения частоты сердечных сокращений у пациенток различных генотипов.

Fig.1. Dynamics of changes in heart rate of patients included in the study.

Note (примечание). beat/min — уд./мин. Here and figure 2 — здесь и на рисунке 2: stages of study — стадии исследования; A/A — генотип 118A/A; A/G — генотип 118A/G; G/G — генотип 118G/G.

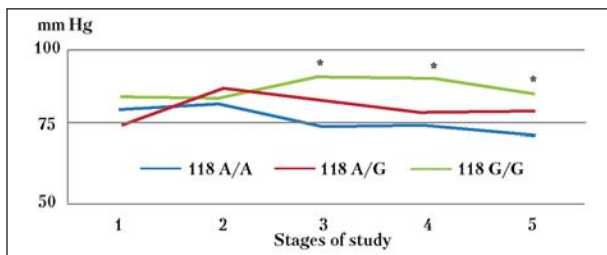


Рис. 2. Динамика изменений среднего артериального давления у пациенток различных генотипов.

Fig. 2. Dynamics of changes of NIBP (noninvasive mean arterial pressure).

Note (примечание). mm Hg — мм рт. ст. * — $P < 0,05$ (ANOVA).

да была меньше на $18,34 \pm 2,27\%$ ($p < 0,05$). У носительниц минорного генотипа латентность N19 была больше на $4,37 \pm 0,06\%$, а амплитуда данного показателя была меньше исходных значений всего на $5,26 \pm 0,16\%$. Таким образом у гомозиготных носительниц полиморфной аллели μ -опиоидного рецептора OPRM1 показатели латентности и амплитуды ССВП незначительно отличались от исходных данных, что указывало на практически полное восстановление проведения ноцицептивного импульса, в то время как у носительниц генотипа 118A/A и генотипа 118A/G сохранялось замедление проведения импульса (остаточная аналгезия).

Анализ гемодинамики не выявил достоверных межгрупповых различий колебания частоты сердечных сокращений ни на одном из этапов исследования (рис. 1 и 2).

В тоже время среднее артериальное давление (САД) было достоверно выше у гомозиготных носительниц минорной G-аллели на 3–5-м этапах исследования, в сравнении с гомозиготными носительницами мажорной A-аллели ($p < 0,05$). На третьем этапе у гомозиготных носительниц мажорной аллели средние значения САД составили $77,29 \pm 3,43$ мм рт.ст., у гетерозиготных носительниц минорной аллели — $84,31 \pm 5,38$ мм рт. ст., а у гомозиготных носительниц минорной аллели — $91,25 \pm 8,37$ мм рт. ст.

На четвертом этапе у гомозиготных носительниц A-аллели средние значения САД составили $76,14 \pm 3,32$ мм рт. ст., у гетерозиготных носительниц G-аллели $81,35 \pm 6,12$ мм рт. ст. и у гомозиготных носительниц G-аллели OPRM1 $91,02 \pm 6,34$ мм рт. ст.

(3rd stage) and to $10,96 \pm 0,78\%$ (4th stage), which was significantly lower compared with carriers of genotypes 118A/A and 118A/G ($P < 0,01$).

In early postoperative period carriers of major genotype had increased latency of N19 ($15,24 \pm 0,32\%$) with a simultaneous decrease of the amplitude of N19 ($34,14 \pm 1,82\%$, $P < 0,01$) in comparison with the original data (start point). Carriers of the genotype 118A/G had higher latency of N19 in comparison with original values ($11,18 \pm 0,92\%$), and the amplitude was lower in comparison with original values ($18,34 \pm 2,27\%$, $P < 0,05$). Carriers of the minor genotype exhibited an increased latency of N19 ($4,37 \pm 0,06\%$), with a simultaneous decrease of the amplitude of N19 ($5,26 \pm 0,16\%$). Thus in homozygous carriers of the polymorphic alleles of μ -opioid receptor gene OPRM1 the latency and amplitude of SSEP differed in comparison with the original data, which indicated almost complete recovery of conduction of nociceptive impulse, while the carriers of the genotype 118A/A genotype 118A/G were characterized by slower speed of the impulse conduction (residual analgesia).

Significant differences were not revealed among groups in heart rate at any stage of the study (Fig. 1–2).

At the same time, medium arterial pressure (NIMBP) was significantly higher in homozygous carriers of the minor G-allele at 3–5-m phases of the study, compared to homozygous carriers of the major A-allele ($P < 0,05$). At the third stage medium arterial pressure of homozygous carriers of the major allele was $77,29 \pm 3,43$ mm Hg, in heterozygous carriers of the minor allele — $84,31 \pm 5,38$ mm Hg, and in homozygous carriers of the minor allele it was $91,25 \pm 8,37$ mm Hg.

At the fourth stage in homozygous carriers of the A-allele NIMBP value was $76,14 \pm 3,32$ mm Hg., in heterozygous carriers of the G-allele it was $81,35 \pm 6,12$ mm Hg and in homozygous carriers of the G-allele OPRM1 — $91,02 \pm 6,34$ mm Hg.

In early postoperative period (the fifth stage) NIMBP in carriers of genotype 118A/A OPRM1 was $73,93 \pm 3,36$ mm Hg, in carriers of the genotype 118A/G OPRM1 was $81,15 \pm 4,67$ mm Hg, and in carriers of the genotype 118G/G was $85,33 \pm 5,52$ mm Hg (Fig. 2).

Homozygous carriers of the major allele began execute verbal commands on $6,63 \pm 3,11$ minutes, the extubation in that group was made on $9,74 \pm 3,46$ minutes after surgery. Heterozygous carriers of the minor alleles began execute verbal commands on $9,27 \pm 3,69$ minute, and extubation was performed on $14,69 \pm 4,42$ minute. In homozygous carriers of the minor allele execution start time of verbal commands were $27,75 \pm 8,23$ minutes, and the time of extubation was $34,08 \pm 11,13$ minutes after surgery, which was significantly higher ($P \leq 0,01$) in comparison with the patients of first and second groups.

In addition, the analysis of the occurrence of postoperative nausea and vomiting showed that this complication was observed in twelve (11.88%) patients in the first group, eight (16.7%) patients in the second group and seven (58.3%) in the third group that corresponded to

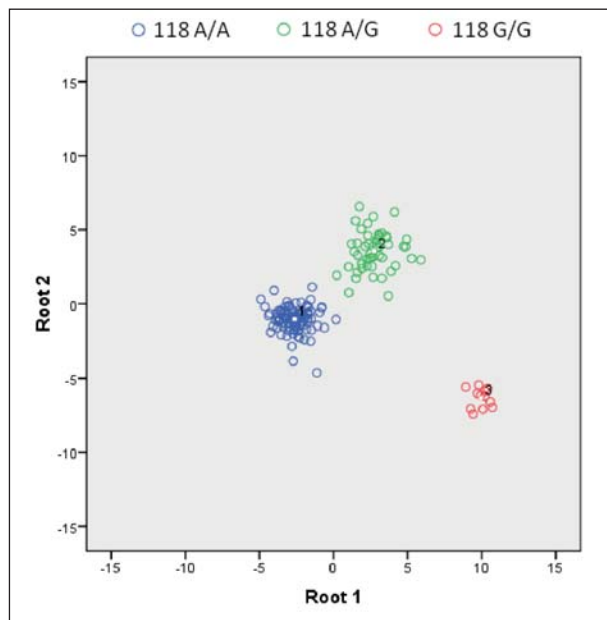


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для канонических значений групп пациентов с генотипом 118A/A, 118A/G, 118G/G.

Fig. 3. Scatterplot for the canonical values of the patient group with genotype 118A/A, 118A/G, 118G/G.

Note (примечание): root — корень.

В раннем послеоперационном периоде (пятый этап) средние значения САД у носительниц генотипа 118A/A OPRM1 составили $73,93 \pm 3,36$ мм рт. ст., у носительниц генотипа 118A/G OPRM1 $81,15 \pm 4,67$ мм рт. ст., а у носительниц генотипа 118G/G — $85,33 \pm 5,52$ мм рт. ст. (рис. 2).

Среднее время начала выполнения вербальных команд составило в пределах $6,63 \pm 3,11$ мин. у гомозиготных носительниц мажорной аллели, а среднее время экстубации у пациенток, вошедших в данную группу, составило $9,74 \pm 3,46$ мин. после оперативного вмешательства. Гетерозиготные носительницы минорной аллели начинали выполнять вербальные команды на $9,27 \pm 3,69$ минуте, а экстубация выполнялась в среднем на $14,69 \pm 4,42$ минуте. У гомозиготных носительниц минорной аллели время начала выполнения вербальных команд составило $27,75 \pm 8,23$ мин., а время экстубации колебалось в пределах $34,08 \pm 11,13$ минут, что было достоверно выше ($p \leq 0,01$) в сравнении с пациентками первой и второй групп. Помимо этого, анализ встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты показал, что данное осложнение отмечалось у двенадцати (11,88%) пациенток в первой группе, у восьми (16,7%) пациенток во второй группе и у семи (58,3%) пациенток в третьей группе, что схоже с результатами, полученными другими авторами [26, 27]. Таким образом, это осложнение значительно чаще встречалось у носительниц генотипа 118G/G μ -опиоидного рецептора ($p \leq 0,01$).

Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее значимые критерии прогнозирования течения анестезии у носительниц полиморфных

Таблица 4. Стандартизированные коэффициенты для канонических переменных в дискриминантной модели.
Table 4. Standardized coefficients for canonical variables in discriminant model.

Parameters	Root 1	Root 2
Latency of N19 (4 th stage)	-0,030	-0,822
Amplitude of N19 (2 nd stage)	-0,389	0,198
Amplitude of N19 (3 rd stage)	-0,546	0,382
Amplitude of N19 (5 th stage)	-0,372	-0,575
Latency of N32 (5 th stage)	0,596	-0,107
NIMBP (2 nd stage)	0,124	-0,285
Extubation time	0,309	-0,676
Time start of verbal commands execution	-0,799	0,916
Eigen values	15,490	7,913
Cumulative proportion	0,662	1,000

Note (примечание). Here and in table 5 (здесь и в табл. 5): parameters — показатели; latency of N19 (4th stage) — латентность 19 (4 этап); amplitude of N19 (2nd stage) — амплитуда 19 (2 этап); amplitude of N19 (3rd stage) — амплитуда 19 (3 этап); amplitude of N19 (5th stage) — амплитуда 19 (5 этап); latency of N32 (5th stage) — латентность 32 (5 этап); NIMBP (noninvasive mean blood pressure) — неинвазивное среднее артериальное давление; extubation time — время экстубации; time start of verbal commands execution — время начала выполнения вербальных команд; eigen values — собственные значения; cumulative proportion — кумулятивная доля; root — корень; N — компонента соматосенсорных вызванных потенциалов.

results obtained by other authors [26, 27]. This complication was significantly more frequent in carriers of genotype 118G/G of μ -opioid receptor ($P \leq 0.01$).

The application of discriminant analysis allowed to identify the most important criteria for predicting the course of anesthesia in carriers of the polymorphic variants of the gene OPRM1. Standardized coefficients that determine the value (weight) in the discrimination of the studied groups (Table. 4) were established. Analysis of the results showed that the important value in predicting the course of anesthesia and early postoperative period depending on the OPRM1 genotype were: latency and amplitude of somatosensory evoked potentials (primarily the amplitude N19 on 2nd, 3rd and 5th phases of the study, the latency N19 on the 4th stage, latency N19 and N32 on the 5th stage) and extubation time.

The distribution of the canonical values are presented in Fig. 3

On the figure had shown that the difference between homozygotes carriers of G-allele and homo- or heterozygous carriers of A-allele, were caused mainly by the values of the root 1 of canonical function, and the difference between patients of I and II group were caused mainly by values of root 2. The difference in the group of patients with genotype 118G/G OPRM1 from patients with genotypes 118A/A and 118A/G was determined primarily by the changes of latency of N32 on the 5th stage of the study (standard rate 0.596), amplitude N19 on 2nd, 3rd phases of the study (standard rate -0.389; -0.546), the start time of verbal commands (standard rate -0.799). At the same time, the difference between patients with genotype 118A/A and 118A/G OPRM1 was determined, primarily, by the

Таблица 5. Статистическая значимость переменных, включенных в дискриминантную модель.**Table 5. Statistical significance of the variables included in the discriminant model.**

Parameters	P-уровень
Latency of N19 (4 th stage)	0,000000
Amplitude of N19 (2 nd stage)	0,000004
Amplitude of N19 (3 rd stage)	0,000000
Amplitude of N19 (5 th stage)	0,000000
Latency of N32 (5 th stage)	0,000000
NIMBP (2 nd stage)	0,004911
Extubation time	0,016137
Time start of verbal commands execution	0,000011

вариантов гена OPRM1. Были установлены стандартизированные коэффициенты, определяющие значение (вес) в дискриминации исследуемых групп (табл. 4). Анализ полученных результатов показал, что наибольшее значение в прогнозировании течения анестезии и раннего послеоперационного периода в зависимости от генотипа OPRM1 имеют: латентность и амплитуда соматосенсорных вызванных потенциалов (в первую очередь амплитуда N19 на 2-м, 3-м и 5-м этапах исследования, латентность N19 на 4-ом этапе, латентность N19 и N32 на 5-м этапе), а также время экстубации.

Графически распределение канонических значений представлено на рис. 3.

Из рисунка видно, что различие между гомозиготами G-аллеля и обладательницами A-аллеля в гомо- или гетерозиготной форме обусловлено в основном значениями корня 1 канонической функции, а различие между пациентками I-й и II-й групп — значениями корня 2. Различие группы пациенток с генотипом 118G/G OPRM1 от пациенток с генотипами 118A/A и 118A/G определяется, в первую очередь, величиной латентности N32 на 5-м этапе исследования (стандарт. коэфф. 0,596), амплитудой N19 на 2—3-м этапах исследования (стандарт. коэфф. соответственно -0,389, -0,546), временем начала выполнения вербальных команд (стандарт. коэфф. -0,799). В тоже время различие между пациентками с генотипом 118A/A и 118A/G OPRM1 определяется, в первую очередь, временем начала выполнения вербальных команд (стандарт. коэфф. -0,916), латентностью N19 на 4-м этапе исследования (стандартизированный коэфф. -0,822), амплитудой N19 на 5-м этапе исследования (стандартизированный коэфф. -0,575), временем экстубации (стандартизированный коэфф. -0,676).

Литература

1. Козлов И.А. Агонист 62-адренорецепторов дексмететомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 55—65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-55>
2. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева Е.В., Левиков Д.И., Сунгуров В.А., Скрипкин Ю.В. Ингаляционные индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана или тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и фентанила у пациентов с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 41—47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>
3. Неймарк М.И., Ковалев А.И. Влияние анальгезии на течение самопроизвольных родов у женщин, страдающих сахарным диабетом.

time of execution of the verbal commands (standard. coeff. -0.916), latency N19 at the 4-th stage of the study (standardized coeff. -0.822), amplitude N19 at the 5th stage of the study (standardized coefficient -0.575), time extubation (standardized coefficient -0.676).

All of the indicators included in the model have a high statistical significance (table 5).

The high statistical significance of variables allowed to apply this results to other patients.

Conclusion

1. The carrier genotypes 118A/G and 118G/G μ -opioid receptor OPRM1, primarily 118G/G are more tolerant to narcotic analgesics ($P \leq 0.01$) and required higher doses of narcotic analgesics to achieve adequate analgesia during surgery.

2. Homozygous carriers of the minor allele had deeper level of sedation, and they recovered the spontaneous breathing later demonstrating that the patients with 118A/G and 118G/G genotypes needed more attention in early postoperative period ($P \leq 0.01$). This fact could be connected to higher doses of narcotic analgesics, which were administered during surgery.

Все показатели, включенные в модель, обладают высокой статистической значимостью (табл. 5).

Высокая значимость переменных позволяет применить полученные результаты моделирования к другим выборкам пациентов.

Выводы

1. Носительницы генотипов 118A/G и 118G/G μ -опиоидного рецептора OPRM1, в первую очередь 118G/G, имеют толерантность к наркотическим анальгетикам ($p \leq 0,01$), и требуют более высоких доз наркотических анальгетиков для достижения адекватной анальгезии во время операции.

2. У гомозиготных носительниц минорной аллели восстановление дыхания и уровня сознания наступало значительно позже ($p \leq 0,01$), что требовало большего контроля за этими пациентками и, возможно, связано с большими дозами наркотических анальгетиков, вводимых во время операции.

References

1. Kozlov I.A. Agonist 62-adrenoreceptorov deksmedetomidin v praktike sovremennoi sedatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The 62-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in current sedation practice. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 55—65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-55>. [In Russ.]
2. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeleva E.V., Levikov D.I., Sungurov V.A., Skripkin Yu.V. Ingalyatsionnaya induktsiya i podderzhanie anestezii na osnove sevoflurana ili totalnaya vnutrivennaya anesteziya na osnove propofola i fentanila u patsientov s soputstvuyushchei distsirkulyatornoi entsefalopatiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhalational induction and maintenance of sevoflurane-based anesthesia or total intravenous anesthesia using propofol and fentanyl in patients with concomi-

Problems of anesthesia

- Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>
4. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 58–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67>
 5. Махамбетчин М.М. Вторичная болевая реакция — новый параметр болевой чувствительности. *Боль.* 2009; 2: 19–23.
 6. Бычков А.А., Женило В.М. К вопросу об анальгетическом эффекте кетамина, флунитрозепама и клофелина. Мат.-лы 17-ой Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Болевые синдромы в медицинской практике». Ростов-на-Дону; 2011: 89.
 7. Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010; 50 (9): 1531–1535. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x>. PMID: 20958300
 8. Азимова Ю.Э., Мещерина М.И., Сергеев А.В., Климов Е.А., Табеева Г.Р. Полиморфизм гена MTHFR при рефрактерной мигрени. Мат.-лы 17-ой Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Болевые синдромы в медицинской практике». Ростов-на-Дону; 2011: 25–26.
 9. Пшеничкова М.Г., Попкова Е.В., Смирнова Е.С., Кукушкин М.Л. Изменение устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома на фоне стресса у крыс различных генетических линий: роль катехоламинов. Мат.-лы 18-ой Рос. науч.-практ. конф. «Хроническая боль». Кисловодск; 2012: 22–23.
 10. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Клинические рекомендации. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА ПРЕСС; 2009.
 11. Орлова Ж.Р. Возможность и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *РМЖ.* 2006; 14 (23): 1700–1708.
 12. LaCroix-Fralish M.L., Mogil J.S. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 97–121. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>. PMID: 18834308
 13. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции. *Острые и неотложные состояния в практике врача.* 2008; 5–6: 64–67.
 14. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс — Информ; 2009.
 15. Neziri A.Y., Scaramozzino P., Andersen O.K., Dickenson A.H., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur. J. Pain.* 2011; 15 (4): 376–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.011>. PMID: 20932788
 16. Bär K.J., Terhaar J., Boettger M.K., Boettger S., Berger S., Weiss T. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (1): 103–107. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182046797>. PMID: 21192152
 17. Jovanovic H., Perski A., Berglund H., Savic I. Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage.* 2011; 55 (3): 1178–1188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.060>. PMID: 21211567
 18. Andersen S.E. Drug dispensing errors in a ward stock system. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 106 (2): 100–105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00481.x>. PMID: 19912167
 19. Nicholl B.I., Holliday K.L., Macfarlane G.J., Thomson W., Davies K.A., O'Neill T.W., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F., Finn J.D., Forti G., Giwercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K., Punab M., Silman A.J., Vanderschueren D., Wu F.C., McBeth J.; European Male Ageing Study Group. No evidence for a role of the catechol-O-methyltransferase pain sensitivity haplotypes in chronic widespread pain. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (11): 2009–2012. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126086>. PMID: 20570835
 20. Vossen H., Kenis G., Rutten B., van Os J., Hermens H., Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One.* 2010; 5 (10): e13641. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013641>. PMID: 21049025
 21. Бурлев А.В., Шифман Е.М. Фармакогенетические аспекты клинической анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 6: 83–86. PMID: 21400801
 22. Shabalina S.A., Zaykin D.V., Gris P., Ogurtsov A.Y., Gauthier J., Shibata K., Tchivileva I.E., Belfer I., Mishra B., Kiselycznyk C., Wallace M.R., Staud R., Spiridonov N.A., Max M.B., Goldman D., Fillingim R.B., Maixner W., Diatchenko L. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (6): 1037–1051. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn439>. PMID: 19103668
 23. Hayashida M., Nagashima M., Satoh Y., Katoh R., Tagami M., Ide S., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Komatsu H., Sora I., Fukuda K., Koga H., Hanaoka K., Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (11): 1605–1616. <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.11.1605>. PMID: 19018716
 - tant dyscirculatory encephalopathy. *General Reanimatology.* 2013; 9 (3): 41–47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-41>. [In Russ.]
 3. Neimark M.I., Kovalev A.I. Vliyaniye analgezii na techenie samoproizvolnykh rodov u zhenshchin, stradayushchikh sakharnym diabetom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Impact of analgesia on the course of spontaneous labor in women with diabetes mellitus. *General Reanimatology.*]. 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>. [In Russ.]
 4. Zhenilo V.M., Makharin O.A. Vliyaniye polimorfizma gena OPRM1 118A/G na pertsepsiyu boli i farmakodinamiku narkoticheskikh analgetikov. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The influence of gene polymorphism OPRM1 118A/G on the perception of pain and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *General Reanimatology.*]. 2014; 10 (1): 58–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-58-67>. [In Russ.]
 5. Makhambetchin M.M. Vtorichnaya bolevaya reaktsiya — novyi parametr bolevoy chuvstvitelnosti. [Secondary pain reaction is a new indicator of pain sensitivity]. *Bol.* 2009; 2: 19–23. [In Russ.]
 6. Bychkov A.A., Zhenilo V.M. K voprosu ob analgeticheskom effekte keta-mina, flunitrozepama i klofelina. Materialy 17-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Bolevye sindromy v meditsinskoj praktike». [On the analgesic effect of ketamine, flunitrazepam, and clofeline. Proceedings of the 17th Russian Scientific and Practical Conference on Pain Syndromes in Medical Practice with international participation]. Rostov-on-Don; 2011: 89. [In Russ.]
 7. Coghill R.C. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010; 50 (9): 1531–1535. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x>. PMID: 20958300
 8. Azimova Yu.E., Meshcherina M.I., Sergeyev A.V., Klimov E.A., Tabeyeva G.R. Polimorfizm gena MTHFR pri refrakternoi migreni. Materialy 17-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Bolevye sindromy v meditsinskoj praktike». [MTHFR gene polymorphism in refractory migraine. Proceedings of the 17th Russian Scientific and Practical Conference on Pain Syndromes in Medical Practice with international participation]. Rostov-on-Don; 2011: 25–26. [In Russ.]
 9. Pshennikova M.G., Popkova E.V., Smirnova E.S., Kukushkin M.L. Izmenenie ustoychivosti k razvitiyu nevropaticheskogo bolevogo sindroma na fone stressa u kryis razlichnykh genicheskikh linii: rol katekholaminov. Materialy 18-oi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Khronicheskaya bol». [Change in resistance to neuropathic pain syndrome during stress in rats of different genetic lines: role of catecholamines. Proceedings of the 18th Russian Scientific and Practical Conference on Chronic Pain]. Kislovodsk; 2012: 22–23. [In Russ.]
 10. Karateyev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. Klinicheskie rekomendatsii. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov. [Clinical guidelines. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Moscow: IMA PRESS; 2009. [In Russ.]
 11. Orlova Zh.R. Vozmozhnosti i perspektivy ispolzovaniya botulotoksina v klinicheskoi praktike. [Possibilities and prospects for using botulotoxin in clinical practice]. *Russky Meditsinsky Zhurnal.* 2006; 14 (23): 1700–1708. [In Russ.]
 12. LaCroix-Fralish M.L., Mogil J.S. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 97–121. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>. PMID: 18834308
 13. Shneider N.A. Novyi vzglyad na problemu posleoperatsionnoi kognitivnoi disfunktsii. [A new view of the problem of postoperative cognitive dysfunction]. *Ostrye i Neotlozhnye Sostoyaniya v Praktike Vracha.* 2008; 5–6: 64–67. [In Russ.]
 14. Yakhno N.N. Bol. Rukovodstvo dlya vrachei i studentov. [Pain. A manual for physicians and students]. Moscow: MEDpress — Inform; 2009. [In Russ.]
 15. Neziri A.Y., Scaramozzino P., Andersen O.K., Dickenson A.H., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur. J. Pain.* 2011; 15 (4): 376–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.011>. PMID: 20932788
 16. Bär K.J., Terhaar J., Boettger M.K., Boettger S., Berger S., Weiss T. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (1): 103–107. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182046797>. PMID: 21192152
 17. Jovanovic H., Perski A., Berglund H., Savic I. Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage.* 2011; 55 (3): 1178–1188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.060>. PMID: 21211567
 18. Andersen S.E. Drug dispensing errors in a ward stock system. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 106 (2): 100–105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00481.x>. PMID: 19912167
 19. Nicholl B.I., Holliday K.L., Macfarlane G.J., Thomson W., Davies K.A., O'Neill T.W., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F., Finn J.D., Forti G., Giwercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K., Punab M., Silman A.J., Vanderschueren D., Wu F.C., McBeth J.; European Male Ageing Study Group. No evidence for a role of the catechol-O-methyltransferase pain

24. Huang C.J., Liu H.F., Su N.Y., Hsu Y.W., Yang C.H., Chen C.C., Tsai P.S. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*. 2008; 63 (12): 1288–1295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05760.x>. PMID: 19032295
 25. Ginosar Y., Davidson E.M., Meroz Y., Blotnick S., Shacham M., Caraco Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103 (3): 420–427. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep192>. PMID: 19605407
 26. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (2): 448–453. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318202cc8d>. PMID: 21127283
 27. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C., Zhang L.R., Lu H., Chu Q.J., Wang Z.Y., Li Z.S., Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*. 2010; 65 (2): 130–135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x>. PMID: 20003118
 28. Walter C., Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain*. 2009; 146 (3): 270–275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.013>. PMID: 19683391
 29. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: изд-во ТРТУ; 1997.
 30. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renné C., Roskam B., Geisslinger G., Schmidt P.H., Lötsch J. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (10): 6530–6535. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M807030200>. PMID: 19116204
- sensitivity haplotypes in chronic widespread pain. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (11): 2009–2012. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126086>. PMID: 20570835
20. Vossen H., Kenis G., Rutten B., van Os J., Hermens H., Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One*. 2010; 5 (10): e13641. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013641>. PMID: 21049025
 21. Burlev A.V., Shifman E.M. Farmakogeneticheskie aspekty klinicheskoi anesteziologii. [Pharmacogenetical aspects of clinical anaesthesiology]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010; 6: 83–86. PMID: 21400801. [In Russ.]
 22. Shabalina S.A., Zaykin D.V., Gris P., Ogurtsov A.Y., Gauthier J., Shibata K., Tchivileva I.E., Belfer I., Mishra B., Kiselycznyk C., Wallace M.R., Staud R., Spiridonov N.A., Max M.B., Goldman D., Fillingim R.B., Maixner W., Diatchenko L. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (6): 1037–1051. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn439>. PMID: 19103668
 23. Hayashida M., Nagashima M., Satoh Y., Katoh R., Tagami M., Ide S., Kasai S., Nishizawa D., Ogai Y., Hasegawa J., Komatsu H., Sora I., Fukuda K., Koga H., Hanaoka K., Ikeda K. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (11): 1605–1616. <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.9.11.1605>. PMID: 19018716
 24. Huang C.J., Liu H.F., Su N.Y., Hsu Y.W., Yang C.H., Chen C.C., Tsai P.S. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia*. 2008; 63 (12): 1288–1295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05760.x>. PMID: 19032295
 25. Ginosar Y., Davidson E.M., Meroz Y., Blotnick S., Shacham M., Caraco Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103 (3): 420–427. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep192>. PMID: 19605407
 26. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (2): 448–453. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318202cc8d>. PMID: 21127283
 27. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C., Zhang L.R., Lu H., Chu Q.J., Wang Z.Y., Li Z.S., Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*. 2010; 65 (2): 130–135. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x>. PMID: 20003118
 28. Walter C., Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain*. 2009; 146 (3): 270–275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.013>. PMID: 19683391
 29. Gnezditsky V.V. Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoi praktike. [Brain evoked potentials in clinical practice]. Таганрог: изд-во ТРТУ; 1997. [In Russ.]
 30. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renné C., Roskam B., Geisslinger G., Schmidt P.H., Lötsch J. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (10): 6530–6535. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M807030200>. PMID: 19116204

Поступила 03.05.14

Submitted 03.05.14

СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ — НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

П. В. Лигатюк², С. А. Перепелица^{1,2}, А. Н. Кузовлев¹, Д. Д. Лигатюк²

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

² Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14

Simulation Training at a Medical Institute: An integral Part of the Educational Process

P. V. Ligatyuk², S. A. Perepelitsa^{1,2}, A. N. Kuzovlev¹, D. D. Ligatyuk²

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

² I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad
14, A. Nevsky St., Kaliningrad, 236041

Цель — овладение методами сердечно-легочной реанимации, приобретение навыков использования современной аппаратуры, обучение работы в коллективе. **Материалы и методы.** Симуляционный курс по базовой СЛР и АНД прошли 46 врачей-интернов и ординаторов. За 3–4 дня до курса участники получили официальный перевод информационного материала ЕСР и изучили его. Программа обучения на курсе включает лекции, освоение алгоритма оказания помощи при внезапной остановке сердца и практические занятия на манекенах, включающие выполнение компрессий грудной клетки, искусственное дыхание, работу с учебным автоматическим наружным дефибриллятором (АНД). Продолжительность курса составляет 6–7 часов. **Результаты.** Все интерны и ординаторы имели мотивацию обучения: приобретение навыков оказания помощи по внезапной остановке сердца. Использовался алгоритм, разработанный Европейским советом по реанимации, и 4-х ступенчатая модель обучения практическим навыкам. Прошедший курс соответствовал ожиданиям у 100% участников, все интерны и ординаторы в достаточной степени овладели практическими навыками СЛР и успешно завершили обучение. Проведение анкетирования в конце курса показало высокую результативность курса. Обучение повысило мотивацию у 29 интернов и ординаторов, они получили статус провайдера Европейского Совета по реанимации, 10 врачей-интернов и ординаторов продолжают обучение на курсе инструкторов ЕСР. **Ключевые слова:** симуляционное обучение, сердечно-легочная реанимация, врачи-интерны, медицинская помощь.

Objective: to master and practically execute cardiopulmonary resuscitation (CPR) procedural techniques, to acquire skills to use state-of-art equipment, and to teach work in the team. **Subjects and methods.** Forty-six interns and residents took a simulation course of training in basic CPR and automatic external defibrillation. Three-four days before the course, its participants received the certified translation of the European Resuscitation Council (ERC) information material and studied it. The course education program encompasses lectures, lessons on a medical care algorithm in sudden cardiac arrest, and practical works using models, including chest compression, ventilation, and automatic external defibrillator (AED) training. The duration of the course is 6–7 hours. **Results.** All the interns and residents were motivated to learn: to acquire first aid skills to manage sudden cardiac arrest. The ERC algorithm and a 4-stepped model to have practical skills were used. The taken course met expectations in 100% of the participants; all the interns and residents adequately acquired practical CPR skills and successfully completed their training. A questionnaire survey at the end of the course showed the high efficiency of the course. The training enhanced motivation in 29 interns and residents; they obtained an ERC provider degree; 10 interns and residents continue to take a course of training as an ERC instructor. **Key words:** simulation training, cardiopulmonary resuscitation, interns, medical care.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-1-64-71

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

Введение

Объем информации, которым владеет цивилизация, полностью обновляется каждые 5 лет. Освоение этого объема индивидуумом возможно только в процессе регулярного непрерывного образования. В современном образовательном пространстве появилось множество технологий, одна из них — симуляционное обучение, которое является продуктом научных и производственных технологий, преобразованных в инновационное образовательное пространство. Впервые симуляционные технологии появились в авиации. Постепенно применение симуляторов распространилось на различные отрасли, в том числе и медицину. В современной клинике первичное обучение практическим навыкам имеет некоторые ограничения: недостаток коммуникативных навыков у студентов и молодых врачей в общении с пациентами, дефицит времени для отработки каждого навыка, психологическая боязнь выполнения процедуры, высокий риск для здоровья пациента. В то время получение теоретических знаний не представляет больших сложностей — в распоряжении студентов, интернов, ординаторов и слушателей имеются программы повышения квалификации, книги, статьи, лекции, видеоматериалы, интернет-ресурсы [1, 2].

Применение симуляционных технологий призвано повысить эффективность учебного процесса, уровень профессионального мастерства и практических навыков медицинских работников, обеспечивая им наиболее эффективный и безопасный переход к медицинской деятельности в реальных условиях. С помощью симуляционных методик можно отработать практические навыки обучающихся, что позволит им увереннее перейти к настоящим вмешательствам. При этом обеспечивается непрерывное профессиональное обучение медицинских кадров в соответствии с современными алгоритмами. В ходе обучения отрабатываются не только клинические навыки, но и умение общаться с коллегами и пациентами. Для этого созданы специальные тренажеры, симуляторы и разрабатываются игровые методики обучения, которые позволяют моделировать различные клинические ситуации, в том числе и редко встречающиеся.

Работа симуляционного центра зависит от многих факторов: наличия специализированных помещений, рассчитанных на размещение имеющегося оборудования и обучающихся, организации процесса обучения и менеджмента. Часть из этих факторов определяются финансированием. Учебные планы и структуру обучения может определять профессорско-преподавательский коллектив. Здесь многое зависит от личного отношения педагогов к симуляционной медицине. В настоящий момент мы приблизились к созданию инновационной структурной единицы в системе обучения — полноценной симуляционной клинике — недостающего звена, обеспечивающего образователь-

Introduction

The volume of information owned by civilization fully updates every 5 years. Mastering this volume by individual is possible only during regular continuing education. Many technologies appeared in the modern educational environment, one of them is a simulation training, which is the product of scientific and industrial technologies transformed into an innovative educational space. For the first time simulation technologies appeared in aviation. Gradually the use of simulators has expanded to various industries, including medicine. In modern clinical practice primary skills training has some limitations: deficiency of communication skills between students/young doctors and patients leading to their dissatisfaction, deficiency of time to practice each skill, psychological fear of the execution procedures, high risk to the health of the patient. At the same time, obtaining theoretical knowledge is not a problem — students, residents and students of professional training programs have access to books, articles, lectures, videos, Internet resources etc [1, 2].

The use of simulation technology is aimed on the increase of the efficacy of the learning process, the level of professional and practical skills of health care workers, providing them with the most efficient and safe transition to medical activities in the real world. With the use of simulation technologies one can work out practical skills, allowing medical practitioners to be confident in real-life situations. This provides continuous professional training of medical workers in accordance with the modern guidelines. During the training one practice not only clinical, but also communicative skills. To do this, special trainers, simulators and other teaching methods were developed which allow us to simulate various clinical situations, including rarely occurring.

Work of the simulation center depends on many factors: the availability of specialized facilities that accommodate existing equipment and trainees, organization of the learning process and management. Some of these factors are determined by funding. Curriculum and training structure can be determined by the teaching staff. Much depends on the personal attitude of teachers. At the moment we stepped into the creation of a fully innovative structural unit in the educational system — a full simulation clinical environment, which is a missing link, that provides educational continuity between the preclinical and clinical stages of training physicians [3, 4].

Due to an appearance of simulation centers the difficult transition between the teaching and learning at the bedside is facilitated. Education in simulation clinic reduces anxiety experienced by student while performing certain techniques at bedside and have a positive impact on the quality of care. During the training various practical skills are being taught on simulators of different levels of realism. Basic level of realism allows candidates just to train certain manual skills. After mastering these manual skills one can switch to the next level of realism and use a more difficult manikin, e.g. simulating various critical situ-

ную преемственность между доклиническим и клиническим этапами обучения врачей [3, 4].

Благодаря появлению симуляционных центров сглаживается сложный переход, существовавший между обучением за партой и обучением в клинике. Обучение в симуляционной клинике уменьшит волнение, которое испытывает курсант при выполнении определенной методики у постели больного, и благоприятно отразится на качестве лечения. В процессе тренинга происходит отработка тех или иных манипуляционных навыков на фантомах и манекенах различных уровней реалистичности от простого к сложному. Начальные уровни реалистичности позволяют курсантам освоить на манекене определенные мануальные навыки. После усвоения одних мануальных навыков, можно перейти к следующему уровню реалистичности, т.е. использовать более сложный манекен, позволяющий симулировать, например, различные ситуации в анестезиологии-реаниматологии. Задачи оказываемой помощи постоянно расширяются: требуется диагностика, например, вида остановки сердца, проведения дефибриляции, введения лекарственных средств [5, 6]. Обучение на следующем уровне реалистичности предусматривает имитацию реальной обстановки. Для обучающихся вся обстановка является неожиданностью: число пострадавших, их положение в зале, наличие аппаратуры. Кроме того, дополнительно на психоэмоциональное состояние курсантов воздействуют специфичные внешние факторы, которые можно воспроизводить в условиях симуляционного центра: вой сирены, дымовая завеса, приглушенное освещение. На высшем этапе реалистичности используются роботы-симуляторы с дистанционным управлением. На этом этапе обучения полноценно отрабатываются не только мануальные навыки, но и клиническое мышление. В симуляционной клинике можно создать сценарии различных клинических ситуаций, в том числе и редко встречающихся [7, 8].

Применение информационных технологий в учебном процессе предполагает наличие квалифицированных преподавателей, способных к работе в новой информационно-образовательной среде [3, 9].

Создание симуляционных центров в медицинских ВУЗах — это необходимый шаг приобретения и повышения профессиональных навыков у студентов и врачей различных специальностей. Следует ожидать, что внедрение симуляционного обучения позволит повысить качество профессиональной подготовки медицинских кадров, следовательно, качество оказываемой ими помощи.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ подготовило ряд документов, регламентирующих создание и использование в обучении симуляционных методик:

- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 15.01.2007 №30 «Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам»;

ations in anesthesiology and intensive care. During each upgrade the tasks of the candidate become more complex (e.g. diagnosis of the type of cardiac arrest, administration of defibrillation or drugs) [5, 6]. Education at the next level provides a simulation of the real clinical situation. The whole situation is a surprise for students: the number of victims, their position in the room, the availability of equipment. Furthermore, the emotional state of students is additionally affected by specific external factors that can be played out in a simulation center: sirens, smoke, ambient lighting etc. At the top level of reality robotic simulators with remote control are used. At this stage not only manual skills are practiced, but also clinical judgment. In the clinic, you can create simulation scenarios of various clinical situations, including rarely meeting situations [7, 8].

Application of information technology in the educational process implies the availability of qualified teachers, that can work in the new educational environment [3, 9].

Creating of simulation centers in medical schools is a necessary step in acquisition and improvement of professional skills of students and doctors of various specialties. It should be expected that the implementation of the simulation training will improve the quality of training of medical staff, hence the quality of healthcare.

The Russian Ministry of Health worked out a number of documents, regulating set up and management of simulation techniques in training:

- Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 15.01.2007 №30 «Approval of the admission of students in higher and secondary medical schools to participate in the delivery of health care to citizens»;

- Orders of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 05.12.2011 №1475 and 1476n «Approval of the Federal state requirements to the structure of the basic professional educational programs of postgraduate professional education»;

- The letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 18.04.2012 №16-2/10/2-3902 «On the organization and conduction of hands-on training of the basic educational programs in secondary, higher and postgraduate medical or pharmaceutical education and additional professional educational programs» states that the training program for postgraduate education in residency in accordance with the above orders starts from 2012/13 and only those professionals who successfully mastered the discipline of the educational program and have completed a simulation course may be accepted for clinical practice [10–12].

Thus, the implementation of the simulation teaching into the training of medical graduates, young professionals and in continuing professional development is a vital necessity and is legally approved and must be preceded by practice [1, 2].

Reduction of mortality of cardiac diseases is a healthcare priority. Therefore the population of doctors trained in simulation techniques is being expanded. One of the tasks of residents' training is an acquisition of the skills

• Приказы Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 №1475 и №1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования»;

• В письме Минздравсоцразвития РФ от 18.04.2012 №16-2/10/2-3902 «О порядке организации и проведения практической подготовки по основным образовательным программам среднего, высшего и послевузовского медицинского или фармацевтического образования и дополнительным профессиональным образовательным программам» уточняется, что подготовка по программе послевузовского профессионального образования в интернатуре и ординатуре в соответствии с вышеуказанными приказами осуществляется с 2012/13 г. и к практике могут быть допущены лица, успешно освоившие дисциплины образовательной программы и завершившие обучающий симуляционный курс [10–12].

Таким образом, внедрение в практику подготовки выпускников медицинских учебных заведений, молодых специалистов и в систему непрерывного профессионального развития симуляционных методов обучения в настоящее время должно предшествовать практике, является жизненной необходимостью и утверждено законодательно [1,2].

Приоритетной задачей здравоохранения является снижение смертности от кардиальных заболеваний. В связи с этим расширяется контингент обучающихся врачей. Одной из задач обучения врачей-интернов является приобретение навыков оказания неотложной помощи пациентам, в том числе с внезапной остановкой сердца.

В основную профессиональную образовательную программу (ОПОП) интернатуры и ординатуры Балтийского федерального университета им. И. Канта включен симуляционный курс по базовой СЛР и АНД, который прошли 46 интернов и ординаторов. За основу взят курс провайдеров базовой СЛР и автоматической наружной дефибрилляции (АНД), разработанный Европейским Советом по реанимации (ЕСР) [13, 14]. Распределение по специальностям представлено на рис. 1. За 3–4 дня до курса участники получили официальный перевод информационного материала (руководство для провайдера) ЕСР по базовой СЛР и АНД и изучили его [14]. Несмотря на обязательность участия, все интерны и ординаторы имели мотивацию обучения: приобретение навыков оказания помощи пациентам при внезапной остановке сердца. Программа обучения на курсе, независимо от специальности врача-интерна, включает:

1. Лекционные курсы: «Сердечно-легочная реанимация с автоматической наружной дефибрилляцией»; «Обструкция дыхательных путей инородным телом»;
2. Освоение алгоритма оказания помощи при внезапной остановке сердца;
3. Практические занятия на манекенах, включающие оценку наличия самостоятельного дыхания, от-

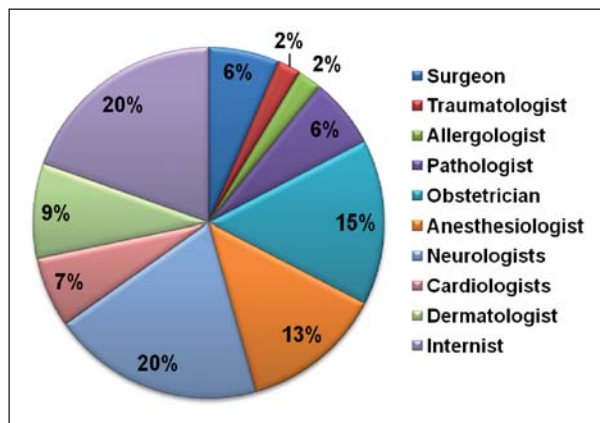


Рис. 1. Структура специальностей врачей-интернов, обучаемых на курсе

Fig. 1. Distribution of specialties trained at the CPR/AED course.

Note (примечание): surgeon — хирург; traumatologist — травматолог; allergologist — аллерголог; pathologist — пат.анатом; obstetrician — акушер-гинеколог; anesthesiologist — анестезиолог; neurologists — невропатолог; cardiologists — кардиолог; dermatologists — дерматовенеролог; internist — терапевт.

of emergency care including guidelines for cardiac arrest management.

The basic professional educational program of the residency at the I. Kant Baltic Federal University includes a simulation course in basic CPR/AED, which was taken by 46 residents. It is based on the CPR/AED provider course developed by the European Resuscitation Council (ERC) [13, 14]. Distribution of specialties of residents is shown on Fig. 1. Three-four days prior the course participants received an official translation of the ERC manual and studied it [14]. Despite the mandatory participation all residents had a high learning motivation for the acquisition of CPR/AED skills.

The course program, regardless of specialty of candidates, included:

1. Lectures «Cardiopulmonary resuscitation with AED»; «Airway obstruction by foreign object»;
2. Training of CPR/AED algorithm;
3. Practical training on manikins including assessment of the availability of normal breathing, opening the airway, performing chest compressions and, artificial breaths;
4. Practical training with AED;
5. Practical training of recovery position.

The duration of the course was 6–7 hrs. Practical skills were taught manikins and AED-trainers. Learning algorithm, developed by the ERC, and a 4-stage approach for teaching practical skills were used. The instructor's demonstration of CPR/AED algorithm preceded practical training in groups. During this demonstration instructor showed how to correctly perform the entire CPR/AED algorithm and checked the skills acquisition by participants.

The course consisted of several modules:

A. Lecture «CPR with AED» and the practical stage, divided into 2 steps (1st — CPR; 2nd — AED). The emphasis on the early onset of high-quality chest compressions and defibrillation, and on the safe use of AED

Education of specialists in anesthesiology-reanimatology

Таблица 1. Оценка результативности курса провайдеров сердечно-легочная реанимация/автоматическая наружная дефибрилляция (СЛР/АНД) интернами и ординаторами.**Table 1. Evaluation of the impact of the cardiopulmonary resuscitation/automatic external defibrillator (CPR/AED) provider course in residents.**

Proposed questions in the questionnaire	Response (%)
How did the last course meet your expectations?	100
Did you sufficiently learn practical skills:	
BasicCPR	100
AED	100
Recoveryposition	100
What was the most interesting to know:	
AED	50
BasicCPR	80
Training of practical skills	80
Newinformationon CPR	40
What was the least interesting on the course?	—
Would you recommend your colleagues to participate in this course:	
Yes	90

Note (примечание): proposed questions in the questionnaire — предлагаемые вопросы в анкете; response — ответ; How did the last course meet your expectations? — на сколько прошедший курс соответствовал Вашим ожиданиям? did you sufficiently learn practical skills: basic CPR; AED; recovery position — Вы в достаточной степени овладели практическими навыками: базовой реанимации; автоматической наружной дефибрилляции; безопасным положением; What was the most interesting to know: AED; Basic CPR; training of practical skills; new information on CPR — что было наиболее интересным на курсе: базовая реанимация; автоматическая наружная дефибрилляция; курс практических навыков; новая информация по СЛР; What was the least interesting on the course? — что было наименее интересным на курсе? Would you recommend your colleagues to participate in this course — вы порекомендуете своим коллегам участвовать в данном курсе: yes — да.

крытие дыхательных путей, выполнение компрессий грудной клетки, искусственного дыхания;

4. Работу с учебным автоматическим наружным дефибриллятором (АНД);

5. Помещение пострадавшего в боковое стабильное положение.

Продолжительность курса составляла 6–7 часов. Отработка практических навыков производилась на манекенах-симуляторах, использовались учебные автоматические наружные дефибрилляторы (АНД) (Medtronic). Использовался алгоритм обучения, разработанный Европейским советом по реанимации и 4-х ступенчатая модель обучения практическим навыкам. Практическим занятиям предшествовала демонстрация преподавателем алгоритма оказания помощи при внезапной остановке сердца. Он показывал на манекене, как правильно выполнять весь алгоритм, затем контролировал правильность воспроизведения действий участниками курса.

Курс состоял из нескольких частей:

А. Лекция «Сердечно-легочная реанимация с автоматической наружной дефибрилляцией» и практическая часть, разделенная на два этапа. После лекции курсанты освоили алгоритм оказания помощи при внезапной остановке сердца и базовую СЛР. Следующим этапом обучения являлось применение АНД, т. к. раннее начало качественных компрессий грудной клетки и дефибрилляция являются залогом успеха при проведении реанимационных мероприятий. При этом делался акцент на безопасном применении АНД. В процессе обучения участники курса освоили важный этап оказания помощи с применением АНД. Отрабатывались методики СЛР одним и двумя врачами, что способствовало отработке навыков работы в команде. Одной из сложных задач явилась работа с АНД, т. к. у многих



Рис. 2. Отработка навыков проведения компрессий грудной клетки.

Fig. 2. Algorithm development facilities victim unconscious with preserved breathing in a safe position.

was given. CPR techniques were also taught as a teamwork (2–3 candidates). One of the challenges was to work with the AED due to many fears about it and thought about the difficulties of its use.

B. The second part of the course consisted of a lecture «Airway obstruction by foreign object» and a demonstration of Heimlich Maneuver.

C. The third part — group practice on recovery position.

Таблица 2. Оценка эффективности работы инструктора-преподавателя на курсе провайдеров сердечно-легочная реанимация/автоматическая наружная дефибрилляция (СЛР/АНД) врачами-интернами.**Table 2. Evaluation of the efficacy of the instructors on the cardiopulmonary resuscitation/automatic external defibrillator (CPR/AED) provider course.**

Proposed questions in the questionnaire	Excellent (%)	Good (%)
How would you rate your instructor?	90	10
How do you evaluate the organization of the course:		
Course program	95	5
Training materials	95	5
Room	95	5
Equipment	95	5
How do you assess the individual elements of the course:		
Plenary lecture on basic CPR / AED		
Plenary demonstration on basic CPR / AED	95	5
Basic CPR training	95	5
AED training	100	
Plenary demonstration on recovery position	100	
Answers to questions	90	10

Note (примечание): proposed questions in the questionnaire — предлагаемые вопросы в анкете; Excellent — отлично; Good — степень оценки хорошо; How would you rate your instructor? — как Вы оцениваете работу инструктора? How do you evaluate the organization of the course: course program; training materials; room; equipment — как Вы оцениваете организацию курса: программу курса; учебные материалы; помещения; оборудование; How do you assess the individual elements of the course — как Вы оцениваете отдельные элементы курса; Plenary lecture on basic CPR/AED — пленарная лекция по базовой СЛР/АНД; Plenary demonstration on basic CPR/AED — пленарная демонстрация по базовой СЛР/АНД; basic CPR training — практическое занятие по базовой СЛР; AED training — практическое занятие по АНД; Plenary demonstration on recovery position — пленарная демонстрация по безопасному положению; Answers to questions — ответы на вопросы.

специалистов было сформировано мнение о трудности его использования, имелся страх работы с ним.

В. Вторая часть включала лекцию «Обструкция дыхательных путей инородным телом» и демонстрацию приема Геймлиха.

С. Третья часть — практика в группах по «безопасному» положению (боковое стабильное положение).

В течение всего курса проводился анализ освоения материала самими участниками. Неотъемлемой частью обучения являлся дебрифинг, что по мнению ряда авторов [7, 15], значительно повышало качество симуляционного обучения. Важный момент — выделение курсантом собственных достижений и неудач, определение им дальнейших планов в освоении материала. На симуляционном курсе интерны и ординаторы разных специальностей научились работать в команде, принимать совместные решения в сложной профессиональной ситуации.

Успешность обучения зависела от контакта инструктора — преподавателя с аудиторией, создания доброжелательной обстановки на курсе, что способствовало лучшему усвоению материала интернами. Наиболее интересным на курсе были практические навыки отработки компрессий грудной клетки (рис. 2), искусственное дыхание, помещение пострадавшего без сознания с сохраненным дыханием, в «безопасное» положение (рис. 3).

В течение всего курса преподавателем проводилась непрерывная оценка обучения каждого участника. В конце курса проводился экзамен, на котором каждый интерн демонстрировал приобретенные практические навыки оказания помощи при внезапной остановке сердца.

Проведение анкетирования показало высокую результативность курса (табл. 1). Прошедший курс со-



Рис. 3. Освоение алгоритма помещения пострадавшего без сознания, с сохраненным дыханием, в безопасное положение.

Fig. 3. Finalizing the habits of chest compressions.

During the course skill acquisition was analyzed by the participants. Debriefing was an integral part of the course — it significantly improved the quality of a simulation training, which coincided with the opinion of other authors [7, 15]. An important point of the course is the allocation of candidate's good and bad points and determination of candidate's plans for the development. Residents on the simulation course also learned teamwork skills.

The success of learning depends on the contact of instructor with the audience creating a friendly atmosphere on the course which contributed to a better skills acquisition in residents. Practical training on manikins was the most interesting part of the course: chest compressions, artificial respiration (Fig. 2), recovery position (Fig. 3).

Education of specialists in anesthesiology-reanimatology

ответствовал ожиданиям у 100% участников, все интерны и ординаторы в достаточной степени овладели практическими навыками СЛР. Наиболее интересным были курс практических навыков и АНД, это отметило 80% участников.

Регулярное проведение курсов провайдеров СЛР/АНД способствует повышению профессионального уровня преподавателя. В течение курса проводится не только оценка участника курса, но и эффективность работы преподавателя (табл. 2). В конце курса провайдеров СЛР/АНД изучалось мнение участников, подведены итоги работы инструктора-преподавателя. Все участники отметили хорошую организацию симуляционного курса, качество его программы, учебного материала, помещения и оборудования.

Обучение повысило мотивацию к обучению у 29 интернов и ординаторов, они получили сертификат провайдера Европейского Совета и Российского Национального совета по реанимации, 10 интернов и ординаторов продолжают обучение на курсе инструкторов ЕСР.

Заключение

Проведение симуляционного курса у интернов и ординаторов различных специальностей по программе провайдеров базовой сердечно-легочной реанимации и автоматической наружной дефибрилляции ЕСР является важным этапом обучения, способствует приобретению теоретических знаний и практических навыков при внезапной остановке сердца.

Литература

1. Свистунов А.А., Шубина Л.Б., Грибков Д.М., Горшков М.Д., Леонтьев А.В. Кадры для симуляционного обучения. Избранные тезисы РОСОМЕД-2013. *Виртуальные технологии в медицине*. 2014; 1 (11): 29.
2. Лебединский К.М., Кузнецова О.Ю., Мазурок В.А., Доманская И.А., Никитский И.Е. Подготовка врачей анестезиологов-реаниматологов в клинической ординатуре: взгляд обучающихся. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 5: 11–14. PMID: 18051485
3. Свистунов А.А., Шубина Л.Б., Грибков Д.М., Борисенко Е.В., Леонтьев А.В. Тьюторы — вариант решения кадровых проблем симуляционных центров. *Виртуальные технологии в медицине*. 2014; 1 (11): 14–23.
4. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Алексеев И.Ф., Блохина Н.В., Липин И.Е., Крылов В.В. Роль современных симуляционных технологий в подготовке анестезиологов-реаниматологов с учетом пропедевтики и квазифизиологических особенностей роботов-симуляторов. Материалы 1-ой Всерос. конф. с междунар. участием, по симуляционному обучению в медицине критических состояний, 1 ноября 2012 г. М.; 73–77.
5. Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Гусев А.Н. Компьютерное моделирование воздействия первых фаз дефибрилляционных импульсов биполярной формы на мембрану кардиомиоцита. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 25–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-25-32>
6. Востриков В.А., Разумов К.В. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий при использовании биполярного квазисинусоидального импульса у больных ишемической болезнью сердца. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 41–49. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-41-49>
7. Пасечник И.Н., Блащенко С.А., Скобелев Е.И. Симуляционные технологии в анестезиологии-реаниматологии: первые итоги. *Виртуальные технологии в медицине*. 2013; 2 (10): 16–21.
8. Мушин С., Столенберг Н. Использование симуляторов в обучении: переломный момент. *Виртуальные технологии в медицине*. 2010; 1 (5): 7–10.
9. Титикин В.А. Внедрение современных образовательных технологий в системе дополнительного профессионального образования. *Виртуальные технологии в медицине*. 2009; 2 (12): 31–34.

Continuous assessment of candidates was used during the course. Final assessment was executed at the end of the course as an exam on practical skills, when each resident showed the acquired CPR/AED skills.

Conducting the survey showed a high efficacy of the course (Table 1). The course matched 100% of expectations of participants; all residents mastered practical skills at good level successfully completed the training. The most interesting part of the course were practical CPR skills and the use of AED (noted by 80% of participants).

Regular participation in CPR/AED provider courses improve the professional level of teacher. During the course assessment of instructors (not only candidates) is performed (Table 2). At the end of the course candidates noted good organization of the course, its program, high level of training materials, facilities and equipment.

Education increased the motivation to learn in 29 interns and residents, they received a certificate of the provider of the European Council and the Russian National Resuscitation council, 10 residents continued to be trained on the ERC instructor course.

Conclusion

Conducting a simulation CPR/AED provider course for residents of different specialties provides basic CPR and AED and is an important stage of learning, which facilitates the acquisition of theoretical knowledge and practical skills of CPR/AED.

References

1. Svistunov A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M., Gorshkov M.D., Leontyev A.V. Kadry dlya simulyatsionnogo obucheniya. Izbrannye tezisy ROSOMED-2013. [Staff for simulation training. Selected abstracts of ROSOMED-2013]. *Virtualnye Tekhnologii v Meditsine*. 2014; 1 (11): 29. [In Russ.]
2. Lebedinsky K.M., Kuznetsova O.Yu., Mazurok V.A., Domanskaya I.A., Nikitsky I.E. Podgotovka vrachei anesteziologov-reanimatologov v klinicheskoi ordinature: vzglyad obuchayushchikhsya. [Training of anesthesiology-resuscitations physicians in clinical residency: resident's experience]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 5: 11–14. PMID: 18051485. [In Russ.]
3. Svistunov A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M., Borisenko E.V., Leontyev A.V. Tyutory — variant resheniya kadrovyykh problem simulyatsionnykh tsentrov. [Tutors are a variant of solving staff problems in simulation centers]. *Virtualnye Tekhnologii v Meditsine*. 2014; 1 (11): 14–23. [In Russ.]
4. Pasechnik I.N., Skobelev E.I., Alekseyev I.F., Blokhina N.V., Lipin I.E., Krylov V.V. Rol sovremennykh simulyatsionnykh tekhnologii v podgotovke anesteziologov-reanimatologov s ucheto propedevitki i kvazifiziologicheskikh osobennostei robotov-simulyatorov. Materialy 1-oi Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem po simulyatsionnomu obucheniyu v meditsine kriticheskikh sostoyanii, 1 noyabrya 2012 g. [Role of up-to-date simulation technologies in training anesthesiologists/resuscitation specialists in terms of propedautics and quasiphysiological features of stimulating robots. Proceedings of the 1st All-Russian Conference with international participation on Simulation Training in Critical Care Medicine, 1 November 2012]. Moscow; 73–77. [In Russ.]
5. Vostrikov V.A., Gorbunov B.B., Gusev A.N. Kompyuternoe modelirovanie vozdeistviya pervykh faz defibrillatsionnykh impulsov bipolyarnoi formy na membranu kardiomyotsita. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Computer simulation of cardiomyocyte membrane exposure to first-phase bipolar defibrillation impulses. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 25–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-25-32>. [In Russ.]
6. Vostrikov V.A., Razumov K.V. Effektivnost elektricheskoi kardioversii paroksizmalnoi fibrillyatsii predserdii pri ispolzovanii bipolyarnogo kvazisinusoidalnogo impulsa u bolnykh ishemicheskoi boleznью serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efficiency of electrical cardioversion

10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 15.01.2007 № 30 «Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам». *Российская газета*; № 4297: 16 февраля 2007 г.
11. Приказы Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 № 1475 и № 1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования». *Российская газета*; № 5672: 30 декабря 2011 г.
12. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 18.04.2012 № 16-2/10/2-3902 «О порядке организации и проведения практической подготовки по основным образовательным программам среднего, высшего и послевузовского медицинского или фармацевтического образования и дополнительным профессиональным образовательным программам». <http://7law.info/zakonodatelstvo/legal7p/r577.htm>
13. Мороз В.В. (ред.). Методические рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского Совета по реанимации (пересмотр 2010 г.). М.; 2011: 519.
14. Сердечно-легочная реанимация с автоматической внешней дефибрилляцией. Руководство для провайдера. Рекомендации Европейского Совета по реанимации. 2-е изд. М.; 2010.
15. Savoldelli G.L., Naik V.N., Park J., Joo H.S., Chow R., Hamstra S.J. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. *Anesthesiology*. 2006; 105 (2): 279–285. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200608000-00010>. PMID: 16871061
7. Pasechnik I.N., Blashentseva S.A., Skobelev E.I. Simulyatsionnye tekhnologii v anesteziologii-reanimatologii: pervye itogi. [Simulation technologies in anesthesiology/reanimatology: first results]. *Virtualnye Tekhnologii v Meditsine*. 2013; 2 (10): 16–21. [In Russ.]
8. Murin S., Stollenwerk N. Ispolzovanie simulyatorov v obuchenii: perelomnyi moment. [Use of stimulators in training: A crucial point]. *Virtualnye Tekhnologii v Meditsine*. 2010; 1 (5): 7–10. [In Russ.]
9. Tipikin V.A. Vnedrenie sovremennykh obrazovatelnykh tekhnologii v sisteme dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya. [Introduction of present-day educational technologies in the advanced professional training system]. *Virtualnye Tekhnologii v Meditsine*. 2009; 2 (12): 31–34. [In Russ.]
10. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 15.01.2007 № 30 «Ob utverzhdenii poryadka dopuska studentov vysshih i srednikh meditsinskikh uchebnykh zavedenii k uchastiyu v okazanii meditsinskoi pomoshchi grazhdanam». [Order No. 30 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on «Approval of the Procedure for Allowing Higher and Secondary Medical Students to Render Medical Care to Citizens» dated 15.01.2007]. *Rossiiskaya Gazeta*; № 4297: 16 Fevralya 2007g. [In Russ.]
11. Prikazy Minzdravsotsrazvitiya RF ot 05.12.2011 № 1475 i № 1476n «Ob utverzhdenii federalnykh gosudarstvennykh trebovaniy k strukture osnovnoi professionalnoi obrazovatelnoi programmy poslevuzovskogo professionalnogo obrazovaniya». [Orders No. 1475 and No. 1476n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on «Approval of Federal State Requirements for the Structure Professional Educational Program for Postgraduate Professional Education» dated 05.12.2011]. *Rossiiskaya Gazeta*; № 5672: 30 Dekabrya 2011 g. [In Russ.]
12. Pismo Minzdravsotsrazvitiya RF ot 18.04.2012 № 16-2/10/2-3902 «O poryadke organizatsii i provedeniya prakticheskoi podgotovki po osnovnym obrazovatelnykh programmam srednego, vysshego i poslevuzovskogo meditsinskogo ili farmatsevticheskogo obrazovaniya i dopolnitelnym professionalnym obrazovatelnykh programmam». [Letter No. 16-2/10/2-3902 of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on «Procedure to Organize and Execute Practical Training by Basic Educational Programs for Secondary, Higher, and Postgraduate Medical or Pharmaceutical Education and by Advanced Professional Educational Programs» dated 18.04.2012]. <http://7law.info/zakonodatelstvo/legal7p/r577.htm>. [In Russ.]
13. Moroz V.V. (red.). Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatii Evropeiskogo Soveta po reanimatsii (peresmotr 2010 g.). [The 2010 Guidelines for European Resuscitation Council resuscitation measures]. Moscow; 2011: 519. [In Russ.]
14. Serdechno-legochnaya reanimatsiya s avtomaticheskoi vneshnei defibrillyatsiei. Rukovodstvo dlya provaidera. Rekomendatsii Evropeiskogo Soveta po reanimatsii. 2-e izd. [Cardiopulmonary resuscitation with automatic external defibrillation. A guide for a provider. European Resuscitation Council guidelines. 2-nd ed.]. Moscow; 2010. [In Russ.]
15. Savoldelli G.L., Naik V.N., Park J., Joo H.S., Chow R., Hamstra S.J. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. *Anesthesiology*. 2006; 105 (2): 279–285. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200608000-00010>. PMID: 16871061

Поступила 18.06.14

Submitted 18.06.14

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*.

16-я Всероссийская научная конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»

16th All-Russian Scientific Conference with International Participation on Life Support for Critical Conditions

27–28 ноября 2014 г. прошли 16-я Всероссийская научная конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» и Ежегодная конференция молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии». Конференции проходили в конгресс-центре гостиницы «Вега». Организаторами конференций выступили Федеральное агентство научных организаций, ФГНБУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского», кафедра анестезиологии-реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Национальный совет по реанимации, Общество по изучению шока (Россия), Совет молодых ученых НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

Научная программа конференций включала 1 пленарное заседание, 9 секционных заседаний и 3 симпозиума, на которых было сделано 79 докладов по наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии. Ученые НИИ общей реаниматологии выступили с 28 докладами, что составило 35,4% от общего числа докладов.

Традиционная конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях» в настоящее время является одним из важнейших и популярных среди медицинской общественности России и ближнего зарубежья научных форумов. Большая научно-медицинская и со-

циальная значимость этого форума определяется прочно утвердившимся местом анестезиологии-реаниматологии как одного из трех основных направлений современной медицины, в том числе в решении насущных демографических вопросов, которым уделяет повышенное внимание Правительство РФ, Федеральное агентство научных организаций и Министерство здравоохранения РФ. Проблема внезапной смертности лиц разных возрастных групп, проблема эффективного лечения критических состояний различного этиопатогенеза, в том числе в результате эпидемических заболеваний, риск техногенных катастроф и высокая травматизация населения требуют максимальной интенсификации научных исследований, направленных на совершенствование существующих и создание новых методов жизнеобеспечения при различных критических состояниях. В настоящее время крайне необходимы современные медицинские и научные инновации, разработка новейших технологий, новые подходы к анестезиолого-реаниматологическому обеспечению оперативных вмешательств и пр. Именно этим вопросам были посвящены заседания прошедшей конференции, которые привлекли врачей из различных регионов России, Казахстана и Узбекистана и стали ареной плодотворного обмена мнениями между ведущими специалистами, практически всеми врачами и научными сотрудниками.

В двух конференц-залах проходили научные заседания, одновременно работала выставка современной медицинской техники и изделий медицинского назначения. В работе конференций приняли участие более 400 человек из различных регионов Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Екате-



Регистрация участников конференций.



Регистрация участников конференций.



Торжественное открытие конференции. Выступает директор Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского чл.-корр. РАН профессор В. В. Мороз. В президиуме (слева направо) проф. К. М. Лебединский, начальник управления ФАНО проф. Н. Г. Гончаров, академик РАН А. А. Бунятян, Президент Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ профессор В. М. Мизиков.

ринбург, Кемерово, Нижний Новгород, Омск, Пенза, Тамбов, Тверь, Тольятти, Саратов, Смоленск, Тамбов, Ярославль), а также из Алма-Аты и Ташкента.

Торжественное открытие конференции состоялось 28 ноября 2014 г., заседание открыл директор института чл.-корр. РАН профессор В. В. Мороз, который выступил с приветственным словом к аудитории. С приветствиями выступили начальник управления координации и обеспечения деятельности организаций в сфере медицинских наук, охраны здоровья, образования и культуры Федерального агентства научных организаций (ФАНО) проф. Н. Г. Гончаров, Президент Федерации анестезиологов и реаниматологов России проф. В. И. Мизиков, а также академик РАН А. А. Бунятян, член-корр. РАН проф. И. В. Ярема, член-корр. РАН проф. А. С. Ермолов, проф. К. М. Лебединский.

Во время открытия конференции состоялось торжественное награждение выдающихся ученых проф. О. А. Долиной, член-корр. РАН проф. И. В. Яремы, член-корр. РАН проф. А. С. Ермолова почетными медалями академика В. А. Неговского. Затем Президент Федерации анестезиологов и реаниматологов профессор В. И. Мизиков наградил чл.-корр. РАН профессор В. В. Мороза почетной медалью ФАР.

Научная программа началась докладами «Нейропротекторный эффект ингаляционной анестезии» проф. В. В. Лихванцева, «Оценка транспорта и потребления кислорода: игрушка для исследователя или инструмент практика?» проф. К. М. Лебединского и «Значение генов врожденного иммунитета и цитопротекции в контроле механизмов развития критических состояний при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи» проф. В. М. Писарева.

Во время пленарного заседания также состоялось представление новых фундаментальных руководств по специальности анестезиология-реаниматология: «Анес-



Президент ФАР проф. В. М. Мизиков награждает чл.-корр. РАН проф. В. В. Мороза почетной медалью ФАР.



С пленарным докладом выступает проф. К. М. Лебединский.



С пленарным докладом выступает проф. В. М. Писарев.

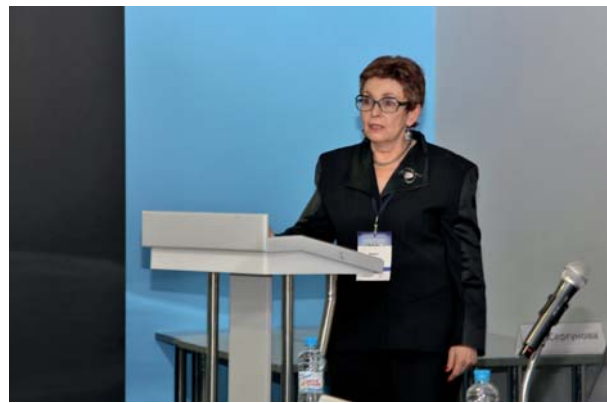
тезиология Р. Миллера» на русском языке и Российского национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание».

Более 70 докладов прозвучало на секционных заседаниях:

— «Современные достижения в анестезиолого-реаниматологическом обеспечении оперативных вмеша-



Выступает проф. А. Е. Шестопалов.



Выступает доктор биологических наук М. Ш. Аврущенко.



Сопредседатели заседания (слева-направо) к.м.н. О. А. Гребенчиков, проф. С. В. Свиридов, д.м.н. Н. А. Карпун.



Во время секционных заседаний конференции.

тельств» (сопредседатели проф. С. В. Свиридов, д.м.н. Н. А. Карпун, к.м.н. О. А. Гребенчиков);

— «Острые расстройства гемодинамики. Анестезиология-реаниматология в кардиохирургии» (сопредседатели: проф. А. Г. Яворовский, д.м.н. Л. А. Кричевский);

— «Новые направления в диагностике, лечении и профилактике инфекционных осложнений при критических состояниях» (сопредседатели: проф. Н. В. Белобородова, проф. А. А. Звягин, к.м.н. А. Н. Кузовлев);

— «Фундаментальные основы анестезиологии-реаниматологии» (сопредседатели: проф. А. В. Бутров, проф. М. Ш. Аврущенко, проф. Е. А. Спиридонова, проф. Д. В. Садчиков);

— «Интенсивное лечение острых отравлений» (сопредседатели: проф. Г. А. Ливанов, проф. Р. Н. Акалаев, проф. А. Н. Лодягин);

— «Острая дыхательная недостаточность: современные возможности профилактики, диагностики и лечения» (сопредседатели: проф. К. М. Лебединский, д.м.н. Ю. В. Марченков, д.м.н. А. В. Власенко, к.м.н. А. Н. Кузовлев);

— «Травма и кровопотеря» совместно с Обществом по изучению шока (Россия) (сопредседатели: проф.



Сопредседатели заседания (слева-направо) проф. А. Г. Яворовский, проф. И. А. Козлов, проф. А. А. Еременко.

Е. А. Евдокимов, проф. В. М. Писарев, проф. В. Г. Васильков);

— «Новейшие достижения экстракорпоральной коррекции гомеостаза» (сопредседатели: проф. М. Б. Ярустовский, проф. Ю. В. Никифоров, д.м.н. С. Е. Хорошилов);

— «Адьювантная кардиопротекция фосфокреатином в анестезиологии-реаниматологии» (сопредседатели: проф. А. А. Еременко, проф. И. А. Козлов, проф. А. Г. Яворовский) и Ежегодной конференции молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения



В кулуарах конференции:
чл.-корр. РАН проф. В. В. Мороз (слева)
и чл.-корр. РАН проф. И. В. Ярема.



В кулуарах конференции: обсуждение актуальных вопросов.



Выставка медицинской техники и изделий медицинского назначения.



Выставка медицинской техники и изделий медицинского назначения.

в реаниматологии» (сопредседатели: проф. А. М. Голубев, к.б.н. В. А. Сергунова, к.м.н. Е. А. Мягкова).

Доклады на секционных заседаниях, симпозиуме и Конференции молодых ученых были представлены от ведущих научно-исследовательских учреждений, медицинских ВУЗов и клиник, в частности, 1-ого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва), МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва), Российского университета дружбы народов (Москва), Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (Москва), НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (Москва), РНЦХ им. академика Б. В. Петровского (Москва), НИИ Скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург),

Северо-Западного государственного медицинского университета (Санкт-Петербург), Северного государственного медицинского университета (Архангельск), Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург), Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово), ГКБ им. С. П. Боткина (Москва), ГКБ №15 им. О. М. Филатова (Москва), ГКБ №83 (Москва), НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва), Тверской государственной медицинской академии (Тверь), Омской государственной меди-



Выставка-продажа и распространение медицинской литературы.

цинской академии (Омск) и других учреждений. Следует отметить эффективность работы оргкомитета конференции: были заслушаны более 95% заявленных научных докладов.

К началу работы конференции был издан сборник «Тезисы докладов» (ISBN 978-5-9905214-3-8) на компакт-диске, содержащий 100 страниц, на которых представлены 91 работа и автоматическое оглавление.

Все дни работы конференции проходила выставка медицинского оборудования и изделий меди-

цинского назначения. В выставке была представлена продукция ведущих отечественных и зарубежных производителей, в ней приняли участие 15 фирм, на стендах которых были представлены образцы и информация о новейших разработках в области анестезиологии-реаниматологии и смежных с ней областей медицины. Работала выставка-продажа медицинской литературы.

Торжественное закрытие конференции состоялось 28 ноября 2014 г. С заключительным словом об

итогах проведенной конференции выступил директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского — член-корр. РАН, профессор В. В. Мороз.

**Заведующий научно-организационным отделом
ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского»,
профессор И. А. Козлов**



**Шестьдесят восьмая ежегодная последипломная
ассамблея по анестезиологии
12—16 декабря 2014, Нью-Йорк, США**

**68th Annual PostGraduate Assembly in Anesthesiology
12—16 December 2014, New York, USA**

Система последипломной подготовки анестезиологов-реаниматологов в США включает в себя ординатуру продолжительностью 4 года и дальнейшее непрерывное образование, подразумевающее участие в научных конференциях и образовательных циклах с получением образовательных кредитов. Впервые последипломная ассамблея по анестезиологии была проведена 13 декабря 1945 г. в Нью-Йорке. Начиная с 1947 года, данное образовательное мероприятие, аналогичное отечественным сертификационным циклам, проходит ежегодно при поддержке Нью-Йоркского общества анестезиологов (The New York State Society of Anesthesiologists). В этом году ассамблея была проведена при участии Американской ассоциации медицинских руководителей (American Association of Clinical Directors), Американской ассоциации безопасности пациентов в анестезиологии (Anesthesia Patient Safety

Foundation), Британского анестезиологического журнала (British Journal of Anesthesia), Европейского общества анестезиологов (European Society of Anesthesiologists), Всемирного института боли (World Institute of Pain) и Фонда образования и исследовании в анестезиологии (Foundation for Anesthesia Education and Research).

В этом году в работе ассамблеи приняло участие около 1000 анестезиологов-реаниматологов более чем из 30 стран мира (Россия, США, Канада, Испания, Великобритания, Африка, Саудовская Аравия, Республика Кореи, Сингапур, Турция, Бельгия, Франция, Индия, Украина, Германия, Италия, Тайланд, Ирландия, Пор-

тугалия, Нидерланды и др.) Заседания проходили в центре города в отеле Марриотт (Marriott Marquis).

Образовательная программа ассамблеи включала в себя пленарные заседания по наиболее актуальным проблемам анестезиологии-реаниматологии и мастер-классы (сердечно-легочная реанимация, регионарная анестезия, ультразвуковые методы в анестезиологии, обеспечение проходимости дыхательных путей и др.). В рамках ассамблеи была организована выставка современного медицинского оборудования и постерная сессия молодых врачей-исследователей, которая была представлена докладами сотрудников больниц и исследовательских центров различных стран мира. Доклады освещали проблемы анестезиологии взрослых и детей и были посвящены вопросам контроля послеоперационной боли, массивной трансфузии, нейроаксиальной анестезии и др. В рамках постерной сессии были представлены результаты научного исследования заведующего лабораторией клинической патофизиологии критических состояний ФГБНУ «НИИОР» к.м.н. Кузовлева Артема Николаевича «Сурфактантный протеин А — прогностический биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома» («Surfactant Protein A: A Prognostic Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome»). Представленные научные результаты были встречены с интересом и вызвали научную дискуссию. Доклад опубликован в материалах ассамблеи.

11 декабря в рамках ассамблеи был проведен симпозиум по торакальной анестезиологии, на котором были освещены вопросы профилактики острого поврежде-

дения легких во время анестезии, хирургическая и анестезиологическая тактика при выполнении эзофаготомии. Вечером 11 декабря состоялся ужин для участников ассамблеи, на котором участники знакомились друг с другом и обменивались научным опытом. В пятницу 12 декабря были обсуждены проблемы лечения острой дыхательной недостаточности и шока у взрослых и детей. В тот же день были рассмотрены вопросы постпункционной головной боли и блокад нервных сплетений под ультразвуковым контролем, особенности использования водителей ритма. Отдельное заседание было посвящено периоперационному периоду у больных с почечной и печеночной недостаточностью, а также вопросам создания «perioperative surgical home», так называемой периоперационной палаты. При этом были показаны положительные стороны данного этапа подготовки больного к проводимому оперативному вмешательству. В пятницу 13 декабря обсуждали проблемы индукции анестезии у гемодинамически нестабильных больных, лечения тяжелой черепно-мозговой травмы и проведения эпидуральной анальгезии, а во второй половине дня — анестезиологического пособия и высоко-травматичных операций и лечения массивной кровопотери.

В субботу 14 декабря были проведены сессии по анестезиологическому обеспечению у больных с ожирением, лечению хронической боли и регионарным методам лечения. Отдельное заседание Европейского общества анестезиологии (European Society of Anesthesiology) состоялось 15 декабря. Обсуждались вопросы безопасного использования кислорода в периоперационном периоде, протективной искусственной вентиляции легких во время анестезиологического пособия и современная профилактика тромбоэмболии легочной артерии.

В завершающий день ассамблеи профессором George Silva было организовано посещение крупной онкологической клиники Нью-Йорка Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Участники ассамблеи посетили операционные и отделение анестезиологии-реаниматологии, ознакомились с оборудованием и особенностями работы анестезиологов-реаниматологов данной клиники.

**Заведующий лабораторией
ФГБНУ «НИИОР», к. м. н. А. Н. Кузовлев,
научный сотрудник ФГБНУ «НИИОР»,
к. м. н. Е. А. Мягкова**

О работе Российского Национального совета по реанимации в 2014 г.

Update on a Russian National Reanimatology Council in 2014

Российский Национальный совет по реанимации (НСР) был создан в 2004 г. для объединения научно-практического потенциала регионов России в области реаниматологии, анализа накопленного опыта, создания единых программ обучения методам проведения реанимационных мероприятий, унифицированных методик, соответствующих международным требованиям (рис. 1).

С 2004 г. Российский НСР является полноправным членом Европейского совета по реанимации (ЕСР) и эксклюзивным представителем интересов России в нем. Сотрудничество с ЕСР осуществляется на основе договора. Учредителем Российского НСР является НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского. Цель создания Российского НСР — разработка и внедрение унифицированных программ обучения навыкам реанимационных мероприятий в соответствии с международными рекомендациями. Президент Российского НСР — член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Премии Правительства РФ, директор НИИ общей реани-



Рис. 1. Логотип Российского Национального совета по реанимации.

матологии им. В. А. Неговского, профессор Мороз Виктор Васильевич.

Российский НСР организует на территории РФ проведение следующих курсов ЕСР: сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для провайдеров (с 2008 г.); сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для инструкторов (с 2010 г.); курсы по расширенным реанимационным мероприятиям (с 2014 г.); курсы по неотложным реанимационным мероприятиям (с 2014 г.); общий инструкторский курс (проводится с 2014 г. совместно с преподавателями ЕСР).

Данные курсы проводятся строго в соответствии с методиками и рекомендациями ЕСР, по единому образцу на всей территории РФ, с контролем качества со стороны Российского НСР. Все учебные материалы, используемые на курсах Российского НСР, являются официальными переводами образовательных материалов Европейского совета по реанимации. На курсах ЕСР обязательным является использование стандартных наборов учебных материалов и учебных программ ЕСР. Успешно завершившие курс участники получают сертификат ЕСР (на русском языке). Всего к настоящему моменту на курсах Российского НСР подготовлено более 2000 провайдеров и более 500 инструкторов.

Преподавательский состав Российского НСР в настоящее время включает в себя одного директора курсов и 40 инструкторов. Все инструкторы Российского НСР являются специалистами с высшим медицинским образованием, 90% из них — врачи анестезиологи-реаниматологи, среди них 5 докторов медицинских наук (2 профессора) и 16 кандидатов медицинских наук. Информация об инструкторах Российского НСР доступна по ссылке <http://niiorrarnn.ru/council/teachers.php> и в группах Российского НСР www.vk.com/gusnrc.

В 2008 г. значительно увеличилось количество проводимых Российским НСР курсов и расширился их спектр (рис. 2), увеличилось количество курсов в регионах страны (с 67% в 2013 г. до 86% в 2014 г.; рис. 3) и нагрузка на инструкторов (рис. 4).

В 2014 г. в рамках договора между Российским НСР и Европейским советом по реанимации (ЕСР) было проведено: 1 курс по расширенным реанимационным мероприятиям (Advanced life support), 1 общий инструкторский курс (Generic instructor course), 52 курса по базовой реанимации и автоматической наружной дефибрилляции для провайдеров (CPR/AED Provider) и 4 курса по базовой реанимации и автоматической наружной де-

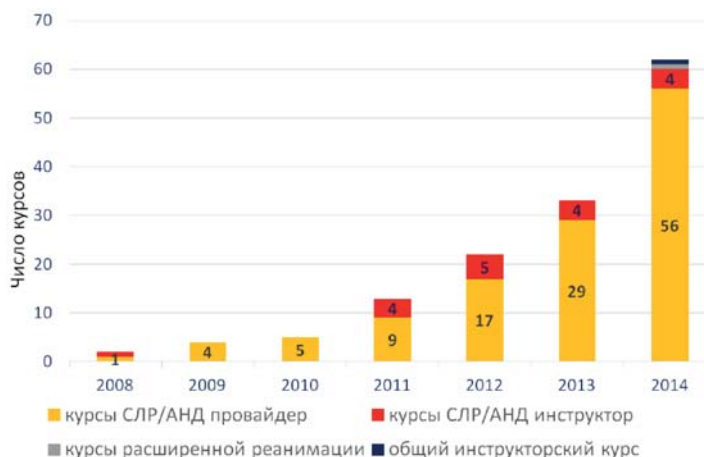


Рис. 2. Общее число курсов проведенных Российским НСР в 2008–2014 гг.

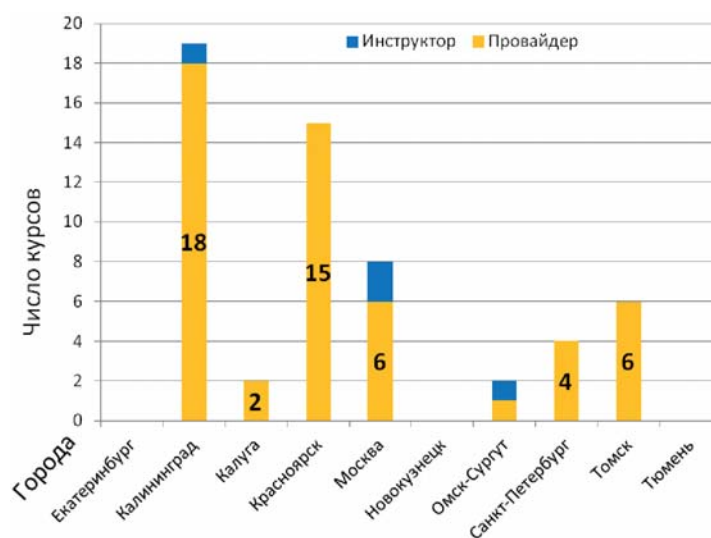


Рис. 3. Число курсов проведенных Российским НСР в регионах страны в 2014 г.

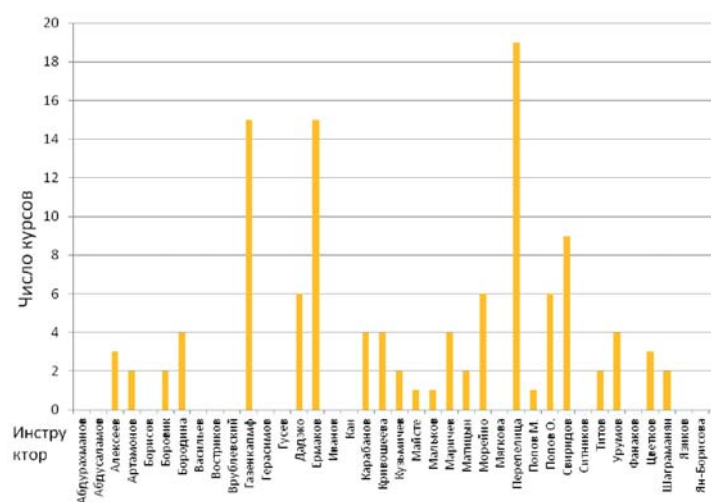


Рис. 4. Нагрузка на полноправных инструкторов Российского НСР в 2014 г.

фибрилляции для инструкторов (CPR/AED Instructor), на которых подготовлено 557 провайдеров.

8–9 апреля 2014 г. были проведены первые курсы базовой реанимации для провайдеров и инструкторов в Омске на базе Омской государственной медицинской академии. Подписан договор о сотрудничестве. В настоящее время сотрудник Омской государственной медицинской академии является полноправным инструктором по базовой реанимации — д.м.н., профессор Мальков Олег Алексеевич.

23–24 апреля 2014 г. были проведены первые курсы базовой реанимации для провайдеров в Томске на базе Сибирского государственного медицинского университета и учебно-тренингового центра «Защита». Подписан договор о сотрудничестве. В настоящее время сотрудник Сибирского государственного медицинского университета является полноправным инструктором по базовой реанимации — к.м.н., доцент Дадэко Сергей Михайлович.

В 2014 г. Российским НСР продолжено сотрудничество с Федеральным медико-биологическим агентством России (г. Москва), Федеральным центром сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), Балтийским Федеральным Университетом им. И. Канта (г. Калининград), Тюменским кардиологическим центром (г. Тюмень), Красноярской ассоциацией анестезиологов-реаниматологов (г. Красноярск), Российским Союзом спасателей. Подписаны договоры о сотрудничестве и проведении курсов провайдеров с ООО «Арибрис» и ООО «Медис».

Благодаря работе инструкторов Российского НСР в 2014 г. было выполнено оснащение международного аэропорта г. Калининград автоматическим наружным дефибрилятором.

В феврале 2014 г. были проведены первые в России курсы расширенной реанимации (Advanced Life Support, 16–17.02.2014) и курсы инструкторов (Generic Instructor Course, 18–19.02.2014). В данных курсах приняли участие 6 полноправных инструкторов Российского НСР, которые успешно их завершили. Курсы были проведены преподавателями ЕСР: Dr. Carsten Lott (Майнц, Германия), Dr. Andrew Lockey (Галифакс, Великобритания), Dr. Alan Hargreaves (Лидс, Великобритания), Dr. Dusan Vlahovic (Любляна, Словения). Проведение следующих курсов расширенной реанимации запланировано на январь 2015 г.

В апреле 2015 г. планируется проведение следующей серии курсов расширенной реанимации (Advanced Life Support, 8–9.04.2015 и 10–11.05.2015). Данные курсы будут проведены с участием преподавателей ЕСР. По результатам данных курсов будет сформирована команда из 7 инструкторов по курсу расширенной реанимации.

Информация о предстоящих курсах доступна в календаре курсов ЕСР (www.erc.edu), на сайте НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (www.niiorramn.ru/council), в группе Российского НСР www.vk.com/rusnrc и журнале «Общая реаниматология».

**Президент Российского национального
совета по реанимации
Заслуженный деятель науки России
член-корр. РАН, профессор
В. В. Мороз,
директор курсов по сердечно-легочной
реанимации Российского национального
совета по реанимации,
к.м.н. А. Н. Кузовлев**

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2014 год

Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2014

Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Волков А. В. Постреанимационные изменения экспрессии глияльного нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование) 5 (59)

Акалаев Р. Н. см. Стопницкий А. А. и др. 2 (18)

Акалаев Р. Н. см. Сабиров Д. М. и др. 6 (24)

Александров М. И., Спиридонова Е. А., Переходов С. Н., Бобринская И. Г., Есин Г. В., Лагутин М. Б., Гончаров Л. Ф., Цыганов Д. И. Неинвазивная оценка гемодинамического статуса в комплексе предоперационного обследования больных колоректальным раком 3 (38)

Александрова И. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Александрович Ю. С., Пиенистов К. В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей 3 (59)

Алексеева С. В. см. Перепелица С. А. и др. 1 (12)

Андросова М. В. см. Шабанов А. К. и др. 6 (16)

Архипенко Ю. В. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)

Атаханов Ш. Э. см. Сабиров Д. М. и др. 6 (24)

Баринов С. В., Медяникова И. В., Долгих В. Т. Оценка эффективности лечения массивных акушерских кровотечений 3 (5)

Белоусова Е. И., Матинян Н. В., Ордукханян З. С. Грудная паравертебральная блокада для послеоперационного обезболивания в детской онкологии 2 (57)

Бердников А. П., Гончаренко С. И., Мусаева Т. С., Заболотских И. Б. Внутричерепное давление в условиях высокообъемной гемофильтрации при тяжелом сепсисе 6 (39)

Бобринская И. Г. см. Александров М. И. и др. 3 (38)

Богачев-Прокофьев А. В. см. Шмырев В. А. и др. 4 (74)

Борисов А. С. см. Колесников С. В. и др. 3 (75)

Боровкова Н. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Бочаров Р. В. Внутривенная лазерная терапия у детей младшего возраста при термической травме 5 (52)

Бояринов Г. А. см. Симутис И. С. и др. 3 (50)

Булава Г. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

Булава Г. В. см. Шабанов А. К. и др. 6 (16)

Вдовина И. Б. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)

Вербицкая В. С., В. Т. Долгих, Корпачева О. В., Остроглядова И. А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца (экспериментальное исследование) 2 (31)

Волков А. В. см. Заржецкий Ю. В. и др. 1 (5)

Волков А. В. см. Аврущенко М. Ш. и др. 5 (59)

Востриков В. А., Горбунов Б. Б., Гусев А. Н. Компьютерное моделирование воздействия первых фаз дефибрилляционных импульсов биполярной формы на мембрану кардиомиоцита 1 (25)

Востриков В. А., Разумов К. В. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий при использовании биполярного квазисинусоидального импульса у больных ишемической болезнью сердца 2 (41)

Говорова Н. В. см. Орлов Ю. П. и др. 6 (65)

Годков М. А. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Голубев А. М. см. Мороз В. В. и др. 4 (6)

Голубев А. М. см. Мороз В. В. и др. 6 (6)

Голубцов В. В. см. Тимохова С. Ю. и др. 3 (15)

Гончаренко С. И. см. Бердников А. П. и др. 6 (39)

Гончаров Л. Ф. см. Александров М. И. и др. 3 (38)

Горбунов Б. Б. см. Востриков В. А. и др. 1 (25)

Гребенчиков О. А. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

Гребенчиков О. А. см. Лихванцев В. В. и др. 4 (82)

Гришин А. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Гудкова О. Е. см. Перепелица С. А. и др. 1 (12)

Гудкова О. Е. см. Перепелица С. А. и др. 6 (46)

Гусев А. Н. см. Востриков В. А. и др. 1 (25)

Давлианидзе Л. Ш. см. Манцкава М. М. и др. 5 (27)

Долгих В. Т. см. Вербицкая В. С. и др. 2 (31)

Долгих В. Т. см. Баринов С. В. и др. 3 (5)

Долгих В. Т. см. Славнов А. А. 4 (37)

Дурнев А. Д. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)

Есин Г. В. см. Александров М. И. и др. 3 (38)

Ефремов С. М. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)

Жанатаев А. К. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)

Жевлакова Ю. А. см. Устьянцева И. М. и др. 5 (18)

Женило В. М., Махарин О. А. Влияние полиморфизма гена OPRM1 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков 1 (58)

Заболотских И. Б. см. Бердников А. П. и др. 6 (39)

Зайнудинов З. М. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

Заржецкий Ю. В., Мороз В. В., Волков А. В. Влияние иммуноактивных препаратов на функциональное восстановление мозга и стероидные гормоны в постреанимационном периоде 1 (5)

Заржецкий Ю. В. см. Рыжков И. А. и др. 2 (5)

Заржецкий Ю. В. см. Рыжков И. А. и др. 5 (6)

Златник Е. Ю. см. Ушакова Н. Д. и др. 6 (32)

Зыкова Т. А. см. Ушакова Н. Д. и др. 6 (32)

Зырянов В. А., Стец В. В., Климова Г. М., Любимов М. Д., Панова Н. Г., Шестопалов А. Е. Парентеральное питание препаратом оликлиномель N8-800 пациентов с синдромом гиперкатаболизма при расширенных абдоминальных операциях

Киселев В. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Кислухина Е. В. см. Шабанов А. К. и др. 6 (16)

Кирсанова А. К. см. Рыжков И. А. и др. 2 (5)

Климова Г. М. см. Зырянов В. А. и др. 3 (25)

Клычникова Е. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Колесников С. В., Борисов А. С., Корнилов И. А., Ломиворотов В. В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии 3 (75)

Корнилов И. А. см. Колесников С. В. и др. 3 (75)

Корнилов И. А. см. Шмырев В. А. и др. 4 (74)

Корпачева О. В. см. Вербицкая В. С. и др. 2 (31)

Котов С. Н. см. Садчиков Д. В. и др. 2 (66)

Кравченко-Бережная Н. Р. см. Шах Б. Н. и др. 1 (33)

Кузовлев А. Н. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

Кузовлев А. Н. см. Мороз В. В. и др. 4 (6)

Кузовлев А. Н. см. Мороз В. В. и др. 6 (6)

Кузовлев А. Н. см. Шабанов А. К. и др. 6 (16)

Куликов А. Н. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)

Кырнышев А. Г. см. Шах Б. Н. и др. 1 (33)

Лагутин М. Б. см. Александров М. И. и др. 3 (38)

Лапшин В. Н. см. Шах Б. Н. и др. 1 (33)

Лихванцев В. В., Скрипкин Ю. В., Гребенчиков О. А. Изучение клинической значимости эффекта анестетического прекодиционирования (открытая база данных) 4 (82)

Ломиворотов В. В. см. Колесников С. В. и др. 3 (75)

Ломивоотов В. В. см. Шмырев В. А. и др. 4 (74)

- Ломиворотов В. В., Ефремов Е. А., Покушалов, А. Б., Романов, Д. Н., Пономарев, А. М., Чернявский, А. Н., Шилова. Есть ли атиаритмические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у кардиохирургических больных? 5 (33)
- Лучина А. А. см. Перепелица С. А. 5 (44)
- Любимов М. Д. см. Зырянов В. А. и др. 3 (25)
- Мавлян-Ходжаев Р. Ш. см. Сабилов Д. М. и др. 6 (24)
- Мальцев Г. Ю. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)
- Манцкава М. М., Момцелидзе Н. Г., Давлянидзе Л. Ш. Реологические свойства крови при кровопотере (экспериментальное исследование) 5 (27)
- Матинян Н. В. см. Белоусова Е. И. и др. 2 (57)
- Махарин О. А. см. Женило В. М. и др. 1 (58)
- Медяникова И. В. см. Баринов С. В. и др. 3 (5)
- Молчанов И. В. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)
- Момцелидзе Н. Г. см. Манцкава М. М. и др. 5 (27)
- Мороз В. В. см. Заржецкий Ю. В. и др. 1 (5)
- Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Писарев В. М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома 4 (6)
- Мороз, Е. А., Мягкова, А. К., Жанатаев, Д. А., Остапченко, А. Д., Дурнев, Решетняк В. И. Повреждения ДНК и процессы клеточной гибели лейкоцитов у пострадавших с тяжелой травмой
- Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Шабанов А. К., Писарев В. М. елок клеток Клара (club cell protein) — новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер нозокомальной пневмонии 6 (6)
- Мусаева Т. С. см. Бердников А. П. и др. 6 (39)
- Мухин А. С. см. Симутис И. С. и др. 3 (50)
- Мягкова Е. А. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)
- Новодержкина И. С. см. Рыжков И. А. и др. 5 (6)
- Ордуханян З. С. см. Белоусова Е. И. и др. 2 (57)
- Орлов Ю. П., Говорова Н. В. Роль сукцинатов при критических состояниях 6 (65)
- Остапченко Д. А. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)
- Острова И. В. см. Аврущенко М. Ш. и др. 5 (59)
- Остроглядова И. А. см. Вербицкая В. С. и др. 2 (31)
- Ошоров А. В. см. Попугаев К. А. и др. 6 (55)
- Панова Н. Г. см. Зырянов В. А. и др. 3 (25)
- Партибаев Ф. О. см. Сабилов Д. М. и др. 6 (24)
- Перепелица С. А., Сергунова В. А., Гудкова О. Е., Алексеева С. В. Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности 1 (12)
- Перепелица С. А. Заместительная терапия сурфактантом «альвеофакт» у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (пилотное исследование)
- Перепелица С. А., Лучина А. А. Ингаляционная сурфактант-терапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких 5 (44)
- Перепелица С. А., Сергунова В. А., Гудкова О. Е. Состояние мембраны эритроцитов недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде 6 (46)
- Переходов С. Н. см. Александров М. И. и др. 3 (38)
- Перовский П. П. см. Шмырев В. А. и др. 4 (74)
- Петухова О. В. см. Устьянцева И. М. и др. 5 (18)
- Писарев В. М. см. Мороз В. В. и др. 4 (6)
- Писарев В. М. см. Мороз В. В. и др. 6 (6)
- Покушалов Е. А. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)
- Пономарев Д. Н. см. Шмырев В. А. и др. 4 (74)
- Пономарев Д. Н. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)
- Попугаев К. А., Савин И. А., Ошоров А. В. Новые аспекты реаниматологии в неврологии и нейрохирургии 6 (55)
- Потиевская В. И. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)
- Прилуков Д. Б. см. Симутис И. С. и др. 3 (50)
- Пшенистов К. В. см. Александрович Ю. С. 3 (59)
- Радионова Т. В. см. Садчиков Д. В. и др. 2 (66)
- Разумов К. В. см. Востриков В. А. и др. 2 (41)
- Решетняк В. И. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)
- Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть 1)
- Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваний легких (часть 2) 5 (69)
- Романов А. Б. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)
- Росстальная А. Л. см. Сабилов Д. М. и др. 6 (24)
- Рыжков И. А., Кирсанова А. К., Заржецкий Ю. В. Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке 2 (5)
- Рыжков И. А., Новодержкина И. С., Заржецкий Ю. В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование) 5 (6)
- Рык А. А. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)
- Рябов Г. А. см. Мороз В. В. и др. 4 (11)
- Сабилов Д. М., Мавлян-Ходжаев Р. Ш., Акалаев Р. Н., Атаханов Ш. Э., Росстальная А. Л., Хайдарова С. Э., Партибаев Ф. О., Султанов Х. Д. ИВЛ-индуцированные повреждения легких (экспериментальное исследование) 6 (24)
- Савин И. А. см. Попугаев К. А. и др. 6 (55)
- Садчиков Д. В., Котов С. Н., Радионова Т. В. Температурная реакция при острых нарушениях мозгового кровообращения 2 (66)
- Сазонтова Т. Г. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)
- Сергеев А. А. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)
- Сергунова В. А. см. Перепелица С. А. и др. 1 (12)
- Сергунова В. А. см. Перепелица С. А. и др. 6 (46)
- Симутис И. С., Бояринов Г. А., Мухин А. С., Прилуков Д. Б. Возможности терапии геморрагического шока у больных с желудочно-кишечным кровотечением 3 (50)
- Скрипкин Ю. В. см. Лихванцев В. В. и др. 4 (82)
- Скулачев М. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)
- Славнов А. А., Долгих В. Т. Морфологические изменения в стенке аорты после кровопотери (экспериментальное исследование) 4 (37)
- Смирнов Д. Б. см. Шах Б. Н. и др. 1 (33)
- Согешиллин С. С. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)
- Спирidonova Е. А. см. Александров М. И. и др. 3 (38)
- Стец В. В. см. Зырянов В. А. и др. 3 (25)
- Стопницкий А. А., Акалаев Р. Н. Интенсивная терапия больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием шока 2 (18)
- Стряпко Н. В., Сазонтова Т. Г., Потиевская В. И., Хайруллина А. А., Вдовина И. Б., Куликов А. Н., Архипенко Ю. В., Молчанов И. В. Адаптационный эффект многократного применения ксенона 2 (50)
- Султанов Х. Д. см. Сабилов Д. М. и др. 6 (24)
- Тимохова С. Ю., Голубцов В. В. Комплексные мероприятия по снижению перинатальной кровопотери 3 (15)
- Титова Г. П. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)
- Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Петухова О. В., Жевлакова Ю. А. Динамика липополисахаридсвязывающего протеина и лактата в крови пациентов с политравмой 5 (18)
- 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 6 (32)
- Хайдарова С. Э. см. Сабилов Д. М. и др. 6 (24)
- Хайруллина А. А. см. Стряпко Н. В. и др. 2 (50)
- Хохлова О. И. см. Устьянцева И. М. и др. 5 (18)
- Хубутия М. Ш., Шабанов А. К., Булава Г. В., Зайнудинов З. М., Скулачев М. В., Кузовлев А. Н., Гребенчиков О. А., Сергеев А. А., Шпитонков М. И., Мальцев Г. Ю. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой 2 (23)

Хубутия М. Ш., Рык А. А., Киселев В. В., Александрова И. В., Гришин А. В., Годков М. А., Клычникова Е. В., Шаврина Н. В., Со-грешилини С. С., Титова Г. П., Боровкова Н. В. Энтеральное пита-ние в составе комплексного лечения пациента после транс-плантации тонкой кишки 1 (43)

Хубутия М. Ш. см. Шабанов А. К. и др. 6 (16)

Цыганов Д. И. см. Александров М. И. и др. 3 (38)

Четвериков М. В. см. Ушакова Н. Д. и др. 6 (32)

Чернявский А. М. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)

Шабанов А. К. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

Шабанов А. К. см. Мороз В. В. и др. 6 (6)

Шабанов А. К., Булава Г. В., Андросова М. В., Кузовлев А. Н., Кислухина Е. В., Хубутия М. Ш. Роль ранней иммунозамести-

тельной терапии в снижении легочных инфекционных ослож-нений у пострадавших после тяжелой сочетанной травмы 6 (16)

Шаврина Н. В. см. Хубутия М. Ш. и др. 1 (43)

Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Кырнышев А. Г., Смирнов Д. Б., Кравченко-Бережная Н. Р. Метаболические эффекты субстрат-ного антигипоксанта на основе янтарной кислоты 1 (33)

Шевченко А. Н. см. Ушакова Н. Д. и др. 6 (32)

Шестопалов А. Е. см. Зырянов В. А. и др. 3 (25)

Шилова А. Н. см. Ломиворотов В. В. и др. 5 (33)

Шмырев В. А., Д. Н. Пономарев, П. П. Перовский, А. В. Бога-чев-Прокофьев, И. А. Корнилов, Ломиворотов В. В. Особенности раннего периода после мининвазивных кардиохирургичес-ких операций

Шпитонков М. И. см. Хубутия М. Ш. и др. 2 (23)

В № 3/1 за 2014 год на стр. 37 в статье В. А. Зырянов, В. В. Стац, А. Е. Шестопалов, Г. М. Кли-мова, М. Д. Любимов, Н. Г. Панова «Парентеральное питание препаратом оликлиномель №8-800 пациентов с синдромом гиперкатаболизма при расширенных абдоминальных операциях» допущена опечатка: поступила 06.09.2013 — нужно читать поступила 06.02.2014.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ».

Общие правила

Полный текст рукописи статьи на русском и английском языках с приложением иллюстраций (в отдельном конверте) в 2 экз. направляются по адресу: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2, Редакция журнала «ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ». Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами, подтверждая свое участие в выполнении представляемой работы и удостоверяя согласие с содержанием рукописи. Качество перевода статьи на английский язык гарантируется автором и должно соответствовать международным требованиям.

В редакцию необходимо также предоставить электронный вариант рукописи (на флэшке, диске или по электронной почте: journal_or@mail.ru) в формате Word. Автор должен указать на наклейке дискеты название файла, содержащего текст рукописи. Запись на электронном носителе должна быть идентична оригиналу на бумаге.

Рукопись статьи должна быть отпечатана на лазерном принтере на одной стороне белой бумаги через полтора интервала шрифтом Times New Roman 12-го размера черного цвета. Формат страницы — А4, книжная ориентация, выравнивание — по ширине, поля — 2,5 см со всех сторон. Страницы нумеруются в правом нижнем углу. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме и ключевые слова; 3) Текст статьи, состоящий из разделов: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»; 4) таблицы и подписи к ним; 5) иллюстрации и подписи к ним; 6) библиографию.

Титульный лист должен содержать: 1) полное и краткое (для колонтитула) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются); 2) инициалы и фамилии всех авторов с адресами электронной почты каждого автора; 3) полное название учреждения(ний), откуда представляется работа и его местонахождение; 4) фамилию, имя, отчество ответственного за переписку с полным почтовым адресом, адресом электронной почты, номерами телефонов и факса автора.

Резюме — основная и наиболее читаемая часть работы, основывающаяся на фактах. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения. Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным и состоять из четырех обязательных разделов: а) цель исследования; б) материалы и методы — описание дизайна исследования, изучаемого материала, использованных клинических, инструментальных, экспериментальных, статистических и прочих методик; в) результаты — изложение основных полученных результатов и их статистической значимости; г) заключение — вывод(ы) исследования, основанный на собственных результатах. Объем резюме должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст. Объем обзорной статьи не должен превышать 25 страниц, а список цитируемой литературы должен содержать не менее 100 наименований. Объем заказанных статей устанавливается по договоренности. Объем оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 15 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 7.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературной справки, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце ве-

дения формулируется цель, отражающая необходимость проведения исследования.

Материалы и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование больных (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (INN) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы изготовителя и их международным непатентованным (генерическим) названием. Например: таривид (офлоксацин), «Хехст Мэрион Руссель».

Результаты — основная часть рукописи. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, а также они могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упомянуть только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

В формулах должны быть четко размечены все элементы: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), четко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае сходства написания цифр и букв (0 — цифра, О — буква) должны быть сделаны соответствующие пометки.

Сокращения слов, названий (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по Международной системе единиц (СИ), температура — по шкале Цельсия.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (ТЕТ).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на соответствующие работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить ограничения исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение. Раздел содержит тезисы и выводы исследования, основанные на собственных данных.

Благодарности за финансовую или личную помощь должны быть помещены в конце текста. Лица, внесшие существен-

ный интеллектуальный вклад в работу, но не отвечающие критериям авторства и не вошедшие в список соавторов, могут быть отмечены в этом разделе.

Таблицы. Таблицы должны быть ясными, дополняющими, но не дублирующими текст. Каждая таблица должна иметь порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте и краткий заголовок, размещаемый над таблицей. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения и используемые в таблицах аббревиатуры расшифровываются в примечании. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий. Таблицы представляются в электронной форме в формате Excel или строятся непосредственно в программе Word.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в 2 экземплярах (фотографии — на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями. Рисунки представляются в электронной форме в формате jpg, диаграммы — в формате Excel или строятся непосредственно в программе Word.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведенных кривых и какие данные приводятся по оси абсцисс. Все рисунки и графики также должны быть представлены в электронном варианте.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном(ых) листе(ах) через 2 интервала, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно, а также авторефераты диссертаций, основное содержание которых изложено в приводимых в автореферате публикациях, ссылки на которые представляются более корректными. Нежелательны также ссылки на тезисы докладов, особенно опубликованных более 5 лет назад.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи (курсивом). Включаются ВСЕ (!) авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.:

» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем — название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы ВСЕХ (!) авторов курсивом, на-

звание статьи, журнала (название журнала — курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки. Сокращенные названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии (см. Примеры).

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (doi), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>), соответственно.

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до отказа в праве на публикацию.

Примеры

КНИГИ

1. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис: клинко-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: Интел Тек; 2004: 291.
2. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В кн.: Чазов Е.И. (ред.). Болезни органов кровообращения. М.: Медицина; 1997: 8–89.
3. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers; 1996.
4. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. In: Laragh Y.H., Brenner B.M. (eds.). Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995: 465–478.

ЖУРНАЛЫ

1. Мороз В.В., Козлова Е.К., Черныш А.М., Гудкова О.Е., Бушуева А.В. Изменения структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 5–10.
2. Хайруллина А.Я., Ольшанская Т.В., Филимонов Д.С., Козлова Н. М., Гармаза Ю.М., Слобожанкина Е.И. Оптические, наноструктурные и биофизические свойства Zn-индуцированных изменений мембран эритроцитов человека. *Оптика и спектроскопия*. 2011; 110 (4): 574–580.
3. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 125–139. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716>. PMID: 18184958

АВТОРЕФЕРАТЫ И МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

1. Каменева Е.А. Диагностика и интенсивное лечение острого респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010: 46.
2. Марченков Ю.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Измайлов В.В., Антошина Е.М., Яковлев В.Н. Патопизиология и лечение тяжелой осложненной торакальной травмы. Мат-лы Первой конф. Рос. Национального общества по изучению шока. 3 октября 2013 г. М.; 2013: 43–45.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, редакцией журнала не принимаются. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы. Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

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 тромбоземболии**

- **Оптимальный
фармакологический
профиль***
- **Выраженный
антитромботический 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