



www.reanimatology.com

www.niiorramn.ru

ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 11

Volume 11

№ 2

Москва
Moscow

2015

Стерофундин изотонический

Новое поколение электролитных растворов



Стерофундин изотонический — полностью сбалансированный электролитный раствор, имеющий широкие показания к применению, особенно для проведения инфузионной терапии тяжелым реанимационным пациентам, коррекции гиповолемии при кровотечении, шоке, для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения.

Является препаратом выбора:

- в случае экстренного начала инфузионной терапии,
- в условиях отсутствия лабораторного контроля водно-электролитного и кислотно-основного баланса пациента,
- при необходимости введения значительного количества инфузионных растворов.

- Доказанная эффективность
- Отсутствие влияния на систему гемостаза

- Инфузионный раствор, максимально приближенный по составу к плазме крови, способствующий нормализации и поддержанию водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния пациента

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

www.bbraun.ru

ООО «Б. Браун Медикал»

196128, Санкт-Петербург, а/я 34

E-mail: office.spb.ru@bbraun.com

Тел.: (812) 320 4004, факс: (812) 320 5071

117105, Москва, Варшавское шоссе, д. 17

Тел.: (495) 747 5191, факс: (495) 788 9826

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*

Заслуженный деятель науки РФ,
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 Кеэк, 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,
Honored Scientist of Russia,
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>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> 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>Директор Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, СЗО РАН</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) Yu. V. NIKIFOROV, MD, PhD, DSc, Professor Vice-Chairman in Anesthesiology, 15th O. M. Filatov Moscow City Hospital (Moscow, Russia) G. V. PORYADIN, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Head, Department of Pathological Physiology, N. I. Pirogov's Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) V. I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Secretary, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia) A. I. SALTANOV, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Head, Section of Anesthesiology and Reanimatology, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin Russian Oncology Research Center (Moscow, Russia) G. SILVAY, MD, Professor, Department of Anesthesiology, Mount Sinai School of Medicine, (New York, USA) G. A. SOFRONOV, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Director 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) Yu. 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**
Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
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,
Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
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)

ПНЕВМОНИИ

PNEUMONIA

- Мороз В. В., Кузовлев А. Н., Голубев А. М.,
Стец В. В., Половников С. Г.
Респираторная поддержка в безопасном режиме
при нозокомиальной пневмонии
Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Карпун Н. А.
Оптимизация мониторинга гемодинамики
у больных с тяжелой внебольничной пневмонией
- 6 *Moroz V. V., Kuzovlev A. N., Golubev A. M.,
Stets V. V., Polovnikov S. G.
Safety-Mode Respiratory Support
in Nosocomial Pneumonia*
18 *Avdeykin S. N., Tyurin I. N., Karpun N. A.
Optimization of Hemodynamic Monitoring
in Patients with Severe Nosocomial Pneumonia*

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

CRITICAL ILLNESS IN NEWBORNS

- Перепелица С. А., Сергунова В. А.,
Алексеева С. В., Гудкова О. Е.
Морфология эритроцитов при изоиммунизации
новорожденных по резус-фактору и АВО-системе
- 25 *Perepelitsa S. A., Sergunova V. A.,
Aleksееva S. V., Gudkova O. E.
Erythrocyte Morphology in Neonatal Rhesus Factor
and ABO Isoimmunization*
- Пересторонина М. В., Корпачева О. В.,
Пальянов С. В., Долгих В. Т.
Показатели кислородного статуса в оценке прогноза
гемодинамически значимого открытого артериального
протока у новорожденных детей
- 35 *Perestoronina M. V., Korpacheva O. V.,
Palyanov S. V., Dolgikh V. T.
The Parameters of the Oxygen Status in the Assessment
of Prognosis of a Hemodynamically Significant Patent Ductus
Arteriosus in Preterm Neonatal Infants*

ОТРАВЛЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ

POISONING AND INTOXICATION

- Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н.,
Андрюанов А. Ю., Кузнецов О. А.,
Баранов Д. В., Неженцева И. В.
Благоприятный исход лечения укусов змей
семейства аспидовых
- 42 *Livanov G. A., Batotsyrenov B. V., Lodyagin A. N.,
Andrianov A. Yu., Kuznetsov O. A.,
Baranov D. V., Nezhentseva I. V.
Treatment for Acute Intoxications
with Venoms: Cobra Snakebites*
- Туманян С. В., Ушакова Н. Д., Ярцева Д. В.
Использование гепатопротекторов
у больных раком яичников
- 49 *Tumanyan S. V., Ushakova N. D., Yartseva D. V.
Use of Hepatoprotectors in Patients
with Ovarian Cancer*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
И ИХ КОРРЕКЦИЯMETABOLIC DISORDERS
AND THEIR CORRECTION

- Савилов П. Н., Молчанов Д. В.
Влияние гипербарической оксигенации
на аммиакэскретирующую функцию почек
при резекции печени в эксперименте
- 56 *Savilov P. N., Molchanov D. V.
Impact of Hyperbaric Oxygenation
on Renal Ammonia Excretion
during Experimental Liver Resection*

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА В БЕЗОПАСНОМ РЕЖИМЕ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

В. В. Мороз¹, А. Н. Кузовлев^{1,2}, А. М. Голубев¹, В. В. Стец², С. Г. Половников²

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

² ФГКУ Главный Военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко
105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Россия

Safety-Mode Respiratory Support in Nosocomial Pneumonia

V. V. Moroz, A. N. Kuzovlev, A. M. Golubev, V. V. Stets, S. G. Polovnikov

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

N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia
3, Hospitalnaia, Moscow 105229

Критерии диагностики и подходы к дифференцированному лечению острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при нозокомиальной пневмонии (НП) разработаны, но подходы к профилактике развития данного синдрома при наличии факторов риска не изучены. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в безопасном режиме («протективная» ИВЛ) представляет собой наиболее вероятный способ профилактики развития ОРДС при НП. *Цель исследования.* Оценить эффективность ИВЛ с безопасными параметрами в предупреждении развития ОРДС при НП у больных хирургической абдоминальной инфекцией. *Материалы и методы.* Данное ретроспективное одноцентровое исследование было проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в 2013–2014 гг. При проведении ретроспективного анализа больные были разделены на две группы: Группа «Безопасная ИВЛ» — с момента диагностики НП больным проводили ИВЛ в безопасном режиме (дыхательный объем 6–8 мл/кг); Группа «Стандартная ИВЛ» — с момента диагностики НП больным проводили ИВЛ с традиционными параметрами (дыхательный объем 8–10 мл/кг). В качестве основного критерия эффективности респираторной поддержки в безопасном режиме была принята частота развития ОРДС в группах больных. В качестве вторичных критериев эффективности респираторной поддержки в безопасном режиме оценивали длительность ИВЛ, длительность пребывания в отделении реаниматологии и 30-суточную летальность. Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакета Statistica 7.0. Данные представлены в виде медианы ± 25 –75 перцентилей (25–75 IQR). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$. *Результаты.* При сравнении индекса оксигенации (ИО) и индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) между группами больных «Безопасная ИВЛ» и «Стандартная ИВЛ» закономерные достоверные различия между группами по данным показателям были зарегистрированы начиная со вторых сут. исследования. В группе «Стандартная ИВЛ» было зарегистрировано достоверное снижение ИО и прирост ИВСВЛ к 7 сут. исследования по сравнению с 1 сут. Дыхательный объем (ДО) был закономерно ниже в группе «Безопасная ИВЛ» по сравнению с группой «Стандартная ИВЛ» в течение 1, 3, 5 сут. исследования. Статистический комплайнс легких исследования был с 3 сут. исследования ниже в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ», что связано с развитием ОРДС у больных данной группы. Пиковое давление в дыхательных путях с 3 сут. исследования было выше в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ». Давление плато в дыхательных путях с 3 сут. исследования было выше в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ». Были получены достоверные различия по частоте развития ОРДС при НП в группах больных: в группе больных НП, у которых применяли безопасную ИВЛ, ОРДС развился у 6 больных (15,0%); во второй группе больных НП (стандартный режим ИВЛ) ОРДС развился у 20 больных (67,1%) ($p = 0,0001$, точный тест Фишера). В группе больных НП, в которой использовали ИВЛ с безопасными параметрами, была зарегистрирована меньшая длительность ИВЛ ($14,8 \pm 6,2$ сут. vs. $20,0 \pm 6,3$ сут.) и пребывания больных в отделении реаниматологии ($19,2 \pm 6,0$ сут. vs. $23,9 \pm 7,7$ сут.) (Рис. 9). Были получены достоверные различия по летальности между группами больных: в группе больных НП, у которых применяли безопасную ИВЛ, летальность составила 27,5% ($n = 11$); во второй группе больных НП (стандартный режим ИВЛ) летальность составила 46,7% ($n = 14$) ($p = 0,046$, точный тест Фишера). *Заключение.* Проведение искусственной вентиляции легких с безопасными параметрами позволяет предупредить развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у больных хирургической абдоминальной инфекцией, что улучшает исходы лечения. *Ключевые слова.* Нозокомиальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, профилактика.

Diagnostic criteria for and approaches to differentiated treatment for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in nosocomial pneumonia (NP) have been elaborated, but approaches to preventing this syndrome in the presence of risk factors have not

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

been investigated. Safety-mode mechanical ventilation (MV) (protective MV) is the most probable way of preventing ARDS in NP. **Objective:** to evaluate the efficiency of MV with safety parameters in preventing ARDS in NP in patients with surgical abdominal infection. **Subjects and methods.** This retrospective unicentric study was conducted at the clinical bases of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology in 2013–2014. During a retrospective analysis, the patients were divided into two groups: 1) safe MV — after NP was diagnosed, the patients underwent safety-mode MV (tidal volume (TV) 6–8 ml/kg); 2) standard MV — after NP was diagnosed, the patients were on MV with traditional parameters (TV 8–10 ml/kg). The incidence of ARDS in the patient groups was taken as a main criterion for the efficiency of safety-mode respiratory support. The duration of MV, the length of stay in an intensive care unit, and 30-day mortality rates were estimated as secondary criteria for the efficiency of safety-mode respiratory support. The findings were statistically analyzed using a Statistica 7.0 package. The data were expressed as the median ($\pm$ 25–75 percentiles interquartile range (IQR)). The difference at $p < 0.05$ was considered significant. **Results.** Comparison of oxygenation index (OI) and extravascular lung water index (ELWI) showed that there were natural significant differences between the safe MV and standard MV groups in these indicators, beginning from day 2 of the investigation. The standard MV group displayed a significant decrease in OI and an increase in ELWI at 7 days versus at day 1 of the investigation. In the safe MV group, TV was naturally lower than that in the standard MV group on days 1, 3, and 5 of the study. From day 3, the statistical lung compliance was lower in the standard MV group than that in the safe MV group, which was linked to the development of ARDS in the patients in this group. From day 3, the peak airway pressure was higher in the standard MV group than that in the safe MV group. From this time, the plateau airway pressure was higher in the standard MV group than that in the safe MV group. There were significant differences in the incidence rate of ARDS in NP in the patient groups: ARDS developed in 6 (15.0%) and 20 (67.1%) NP patients who underwent safe and standard MV, respectively ($p = 0.0001$, Fisher's exact test). The NP patients who used MV with safety parameters were recorded lower lengths of MV (14.8 ± 6.2 days) and stay in an intensive care unit (19.2 ± 6.0 days) than those who had standard MV (20.0 ± 6.3 and 23.9 ± 7.7 days) (Fig. 9). There were significant differences in mortality rates between the patient groups in the NP patients on safe MV whose mortality was 27.5% ($n = 11$); this in the NP patients on standard MV was 46.7% ($n = 14$) ($p = 0.0046$, Fisher's exact test). **Conclusion.** MV with safety parameters allows for preventing ARDS in NP in patients with surgical abdominal infection, which improves treatment outcomes. **Key words:** nosocomial pneumonia, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, prevention.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-6-17

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — частое осложнение критических состояний, обусловленное развитием некардиогенного отека легких в результате повреждения (дистрофия, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии [1].

Нозокомиальная пневмония (НП) — самая частая нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии. Острый респираторный дистресс-синдром осложняется НП у 34–60% пациентов при искусственной вентиляции (ИВЛ) более 7 сут., а тяжелые НП в 12–33% осложняются ОРДС, что увеличивает летальность до 80% [2, 3].

Критерии диагностики и подходы к дифференцированному лечению ОРДС при НП разработаны, но подходы к профилактике развития данного синдрома при наличии факторов риска не изучены. Искусственная вентиляция легких в безопасном режиме («протективная» ИВЛ) представляет собой наиболее вероятный способ профилактики развития ОРДС при НП [4–9].

Цель исследования — оценить эффективность искусственной вентиляции легких с безопасными параметрами в предупреждении развития острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у больных хирургической абдоминальной инфекцией.

Материал и методы

Данное ретроспективное одноцентровое исследование было проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в 2013–2014 гг. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями ФГБНУ «НИИОР». В данное исследование были включены больные с хирургическими абдомина-

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a prevalent complication of critical illness caused by a damage (dystrophy, necrosis, apoptosis) of the vascular endothelium, alveolar epithelium and their basal membranes (including structures of arohematic barrier). This damage is caused by exogenous or endogenous factors and leads to an increase of vascular permeability and development of noncardogenic pulmonary edema. Taking into account the similarity of etiology, risk factors and pathogenesis, the acute lung injury is currently considered as a first and reversible stage of ARDS [1].

Nosocomial pneumonia (NP) — is a prevalent nosocomial infection. Acute respiratory distress syndrome is complicated by NP in 34–60% in mechanical ventilation longer than 7 days. Severe NP is complicated by ARDS in 33% which increases mortality up to 80% [2, 3].

Criteria of differential treatment of ARDS and NP are developed, but there are no available approaches of ARDS prophylaxis. Lung-protective ventilation is the most probable method of ARDS prophylaxis in NP [4–9].

The aim of the study was to estimate the efficacy of the lung-protective mechanical ventilation in the ARDS prophylaxis in NP surgical patients.

Materials and Methods

This retrospective single-center observation trial was performed at the V. A. Negovsky research institute of general reanimatology in 2013–2014. The investigation was approved by the local ethical committee and was guided according to the Helsinki declaration, national and institute standards. Patients with surgical abdominal infections complicated with ventilator-associated pneumonia (VAP) but no signs of ARDS, were enrolled in the study (Fig. 1, Table 1).

Inclusion and exclusion criteria and patients characteristics:

Inclusion criteria: age 30–65 y.o.; abdominal surgical infection; VAP; no ARDS.

Exclusion criteria: APACHE II > 26; trauma; severe immune deficiency; multiple trauma; contraindications for arterial

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование.

Table 1. Patients characteristics.

Parameters	Values of parameters in the groups		P
	1 n=40	2 n=30	
Age, years	44.7±14.5	49.7±13.5	0.15
Male, n (%)	38 (95%)	27 (90%)	0.36
APACHE II, score	17.5±3.4	18.5±2.1	0.16
SOFA day 1, score	11.7±2.9	11.2±2.5	0.48
SOFA day 3, score	11.2±2.3	11.2±2.9	0.99
SOFA day 5, score	10.9±2.6	11.6±2.9	0.32
SOFA day 7, score	10.4±3.2	11.4±3.3	0.20
Murray day 1, score	0.5±0.3	0.5±0.5	0.98
Murray day 3, score	0.7±0.4	1.1±0.7	0.005
Murray day 5, score	0.9±0.6	1.4±0.9	0.003
Murray day 7, score	0.8±0.7	1.5±1.5	0.001
CPIS day 1, score	8.1±1.5	8.5±1.5	0.21
CPIS day 3, score	8.3±1.6	8.4±1.5	0.96
CPIS day 5, score	8.4±1.6	8.5±1.7	0.83
CPIS day 7, score	8.3±1.7	8.3±1.8	1.00
Sepsis, n (%)	40 (100%)	30 (100%)	≥0.99
Surgical abdominal infection	40 (100%)	30 (100%)	≥0.99
Severe acute pancreatitis, peritonitis	30 (75%)	25 (84%)	0.56
Postoperative anastomosis leak, peritonitis	4 (10%)	3 (10%)	≥0.99
Bowel perforation, peritonitis	1 (5%)	2 (6%)	≥0.99
Mechanical ventilation duration before enrollment, days	7.6±1.3	8.2±3.1	0.78

Note (примечание): Parameters — показатели; Values of parameters in the groups — значения показателей в группах; age, years — возраст, годы; male — мужской пол; APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) — шкала клинической оценки тяжести состояния больного; SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) — шкала оценки органной недостаточности; Murray — шкала Мюррея; CPIS (Clinical Pulmonary Infectious Score) — шкала инфекционного процесса в легких; Sepsis — сепсис; Surgical abdominal infection — хирургическая абдоминальная инфекция; Severe acute pancreatitis, peritonitis — тяжелый острый панкреатит, перитонит; Postoperative anastomosis leak, peritonitis — послеоперационная несостоятельность анастомоза, перитонит; Bowel perforation, peritonitis — перфорация кишечника, перитонит; Mechanical ventilation duration before enrollment, days — длительность ИВЛ до поступления, дни; score — баллы. Data is presented as $M \pm \sigma$ — данные представлены как $M \pm \sigma$.

нальными инфекциями, осложненными ИВЛ-ассоциированной НП, но без клинических признаков ОРДС (рис. 1, табл. 1).

Использовали следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения: возраст 30–65 лет; наличие хирургической абдоминальной инфекции; наличие ИВЛ-ассоциированной НП; отсутствие диагностических признаков ОРДС.

Критерии исключения: APACHE II > 26 или риск летального исхода в течение 24 ч.; наличие распространенного онкологического процесса; политравма; острое повреждение почек, требующее проведения гемодиализа; декомпенсированные obstructive pulmonary diseases; декомпенсированный сахарный диабет; иммунодефицит; беременность; участие в других клинических исследованиях.

При проведении ретроспективного анализа больные были разделены на две группы:

ГРУППА 1 («Безопасная ИВЛ») — с момента диагностики НП больным проводили ИВЛ в безопасном режиме (дыхательный объем 6–8 мл/кг). Респираторную поддержку проводили при помощи аппаратов Engstrom Carestation (GE Healthcare, США) в режиме SIMV с контролем по давлению (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция). При проведении респираторной поддержки обеспечивали пиковое давление в дыхательных путях не более 35 см водн. ст.; дыхательный объем не более 6–8 мл/кг должной массы тела; частоту дыхания и минутный объем вентиляции минимально необходимые, для поддержания PaCO_2 на уровне 30–40 мм рт.ст.; скорость пикового инспираторного потока в диапазоне от 30–40 до 70–80 л/мин; нисходящий профиль инспираторного

catheterization; left ventricular insufficiency; pregnancy; acute kidney injury; decompensated obstructive lung diseases; decompensated diabetes mellitus; pregnancy; simultaneous enrollment in other clinical trials.

Patients were split into 2 groups:

GROUP 1 («Lung-protective ventilation») — from the time of diagnosis of NP patients were mechanically ventilated in a lung-protective mode (tidal volume 6–8 ml/kg). Respiratory support was performed using devices Engstrom Carestation (GE Healthcare, USA) in SIMV mode with the control pressure (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation). The peak airway pressure was no more than 35 water cm; tidal volume 6–8 ml/kg body weight; respiratory rate and minute volume ventilation were minimally required to maintain PaCO_2 30–40 mmHg; peak inspiratory flow rate was in the range of 30–40 to 70–80 l/min; descending inspiratory flow profile was used; fraction of inspired oxygen was minimally required to maintain a sufficient level of oxygenation of arterial blood; PEEP was selected in accordance with the concept of «optimal PEEP»; the inspiration/expiration ratio of not more than 1.5:1 was used. Control of arterial blood gas analysis was done 2 times a day [1].

GROUP 2 («Standard MV») — traditional mechanical ventilation (tidal volume 8–10 ml/kg) was performed. Respiratory support was performed using devices Engstrom Carestation (GE Healthcare, USA) in SIMV mode with the control pressure (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation). Control of arterial blood gas analysis was done 2 times a day. [1].

Nosocomial pneumonia and sepsis was diagnosed in accordance with international, National and institute guidelines [6].

потока; фракцию кислорода в дыхательной смеси — минимально необходимую для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови; выбор ПДКВ осуществлялся в соответствии с концепцией «оптимального ПДКВ»; отношение вдох/выдох не инвертировали более 1,5:1. Контроль газового состава артериальной крови осуществляли 2 р/сут. Всем больным данной группы по показаниям выполнялись приемы «открытие легких» по пошаговой методике [1].

ГРУППА 2 («Стандартная ИВЛ») — с момента диагностики НП больным проводили ИВЛ с традиционными параметрами (дыхательный объем 8–10 мл/кг). Респираторную поддержку проводили при помощи аппаратов Engstrom Carestation (GE Healthcare, США) в режиме SIMV с контролем по давлению. Контроль газового состава артериальной крови осуществляли 2 р/сут. Всем больным данной группы по показаниям выполнялись приемы «открытие легких» по пошаговой методике.

При проведении ретроспективного анализа в качестве основного критерия эффективности респираторной поддержки в безопасном режиме была принята частота развития ОРДС в группах больных. В качестве вторичных критериев эффективности респираторной поддержки в безопасном режиме оценивали длительность ИВЛ, длительность пребывания в отделении реаниматологии. Эффективность лечения оценивалась независимыми экспертами.

Протокол профилактики НП в отделении реаниматологии включал в себя подъем головного конца кровати, обработка полости рта водным раствором хлоргексидина (3 раза/сут.), раннее удаление назогастральных зондов. Диагностика НП проводилась с использованием критериев, изложенных в Российских Национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [10], и оценки по шкале CPIS [1]. Из бронхоальвеолярной лаважной жидкости у всех больных были выделены ассоциации 2–4 полирезистентных грам-отрицательных и грам-положительных возбудителей в титре 10^7 – 10^8 КОЕ/мл (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*). Достоверных различий между группами по встречаемости микроорганизмов выявлено не было (критерий χ^2). Диагностика ОРДС проводилась с использованием критериев НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского [1]. Лечение НП, ОРДС и сепсиса проводилось в соответствии с международными, Национальными рекомендациями и научными разработками НИИОР [1–5].

Больные всех групп были обследованы по следующему алгоритму (день включения в исследование, 3-и, 5-е и 7-е сут.): оценка по шкале APACHE II, SOFA, CPIS, физикальное обследование, оценка газов артериальной крови, параметров центральной гемодинамики, индекса внесосудистой воды легких, параметров легочной механики, общего анализа крови; рентгенография органов грудной клетки.

Анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови осуществлялся на Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Германия). Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 60 (Bayer, Германия). Параметры легочной механики оценивали с помощью встроенных функций аппарата Engstrom Carestation (GE Healthcare, США). Параметры центральной гемодинамики и индекс внесосудистой воды легких измерялись по методике транспульмональной термодилуции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Германия). Для осуществления инвазивного мониторинга производилась пункция и катеризация бедренной артерии (набор Pulsioath PV2015L20 + PiCCO Monitoring kit 5µV/V/mmHg PV8115). Измерялись следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое (АДсис.), артериальное давление диастолическое (АДдиаст.), артериальное давление среднее (АДср.), центральное венозное давление

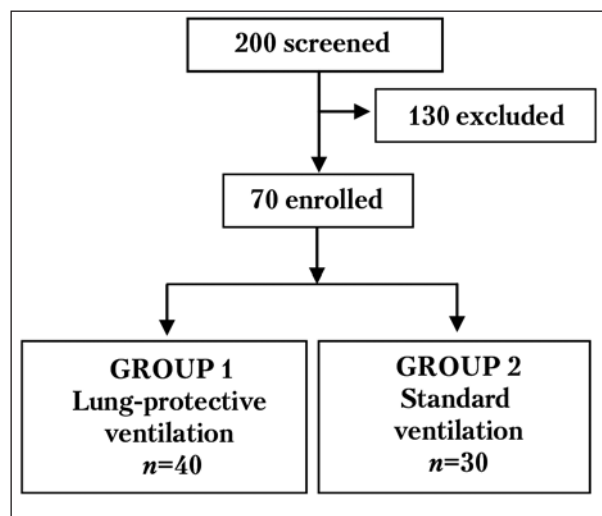


Рис. 1. Схема включения больных в исследование.

Fig. 1. Patients randomization flowchart.

Note (примечание). screened — обследовано; excluded — исключено; enrolled — включено; group — группа; Lung-protective ventilation — Безопасная ИВЛ; Standard ventilation — Стандартная ИВЛ.

All patients experienced a withdrawal of the biological samples for the microbiological essay (analyzer «VITEK Compact», Biomerieux, France) on enrollment, on days 5 and 7. Associations of 2–4 multiresistant gram-negative microbes 10^7 – 10^8 CFU/ml were detected in all patients on enrollment (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*). No reliable differences in the incidence of microbes were detected (χ^2 criterion). ARDS was diagnosed according to the V. A. Negovsky research institute criteria [1]. Treatment of patients was performed according to the national and international guidelines [1–5].

The incidence of ARDS was analyzed as a primary outcome criteria. The secondary outcomes were mechanical ventilation duration and the duration of intensive care unit stay. The efficacy of treatment was estimated by independent experts.

Patients of all groups were assessed by APACHE II, clinical signs, blood gases, ventral hemodynamics, total blood count and chest X-ray. Blood gases were analyzed by Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Germany). Total blood count was made by Advia 60 (Bayer, Germany) automatic analyzer. Central hemodynamics and pulmonary volumetric indexes were assessed by transpulmonary thermodilution by means of M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Germany). The arterial catheter was in place for not more than 10 days. Arterial line was flushed by heparin solution 1 U/ml. 15 ml of cold isotonic saline solution was used for the calibration. Three injections were done two times a day. The following indexes were recorded: heart rate, arterial/ systolic/ diastolic and mean blood pressure, central venous pressure, stroke volume, cardiac output, peripheral vascular resistance, global end-diastolic volume, intrathoracic volume, extravascular lung water and correspondent indexes.

Statistical analysis was performed by Statistica 7.0. Parametric methods (Student's T-criterion) were used to analyze normally distributed variables, and nonparametric — for not normally distributed (Mann-Whitney test). Categorical variables were analyzed by the exact Fisher's test. Data were presented as median $\pm$ 25–75 IQR. $P < 0.05$ was considered significant.

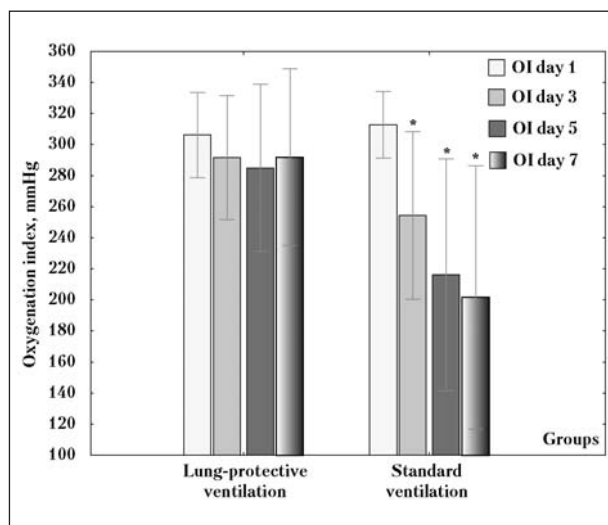


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации в группах больных.
Fig. 2. Oxygenation index dynamics.

Note (примечание). Oxygenation index (OI) — индекс оксигенации. Groups of patients — группы больных. Lung-protective ventilation — безопасная ИВЛ. Standard ventilation — стандартная ИВЛ; day — день. * — reliable differences between groups (Student's T-criterion, $P < 0,05$) — достоверные различия между группами (Т-критерий Стьюдента, $P < 0,05$).

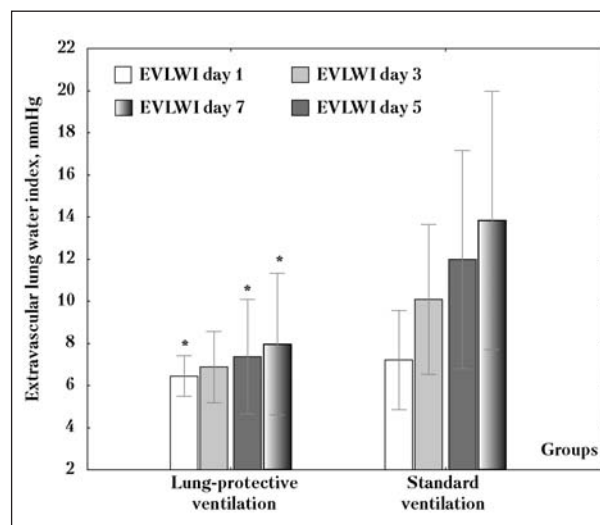


Рис. 3. Динамика индекса внесосудистой воды легких в группах больных.

Fig. 3. EVLWI dynamics in groups.

Note (примечание). Extravascular lung water index (EVLWI) — индекс внесосудистой воды легких. Groups of patients — группы больных. Lung-protective ventilation — безопасная ИВЛ. Standard ventilation — стандартная ИВЛ; day — день. * — reliable differences between groups (Student's T-criterion, $P < 0,05$) — достоверные различия между группами (Т-критерий Стьюдента, $P < 0,05$).

(ЦВД), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), внесосудистая вода легких (ВСВЛ) и соответствующие индексированные показатели, индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС).

Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакета Statistica 7.0. Использовались общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений. Для анализа нормально распределенных переменных использовали Т-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона, для анализа ненормально распределенных переменных — тест Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена. Категориальные признаки анализировали с помощью точного метода Фишера. Данные представлены в виде медианы ± 25 –75 перцентилей (25–75 IQR). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика баллов по шкалам тяжести состояния больных.

При сравнении баллов по шкалам SOFA, Murray и CPIS между группами больных «Безопасная ИВЛ» и «Стандартная ИВЛ» закономерные достоверные различия были выявлены по баллам по шкале Murray в течение 3–7 сут. (табл. 1), что связано с большим процентом развития ОРДС в группе «Стандартная ИВЛ».

Показатели газообмена и некардиогенного отека легких. При сравнении динамики ИО и ИВСВЛ между группами больных «Безопасная ИВЛ» и «Стандартная ИВЛ» закономерные достоверные различия между группами по данным показателям были зарегистри-

Results and Discussion

Reliable differences were detected between the groups in Murray scores on days 3–7 (Table 1) which is due to an ARDS development in group 2.

Gas exchange and noncardiogenic pulmonary edema indexes.

From day 2 reliable differences in oxygenation index (OI) and extravascular lung water index (EVLWI) were detected between the groups (Fig 2., Fig. 3). In group 2 a decrease of OI and increase of EVLWI by day 7 was detected.

Groups did not differ in preload indexes, central venous pressure, daily infusion and transfusion volumes. Preload indexes were not over normal. Therefore they did not alter the OI and EVLWI dynamics.

Respiratory mechanics indexes.

The dynamics of respiratory mechanics indexes is presented in Table 2. The tidal volume was lower in group 1 than in group 2 on day 1, 3 and 5. In group 2 tidal volume decreased on day 5 due to ARDS development and use of lung-protective ventilation. Ventilation rate was higher during all days in group 2 (due to ARDS development). Static lung compliance was lower in group 2 from day 3 due to the same reason. A reliable decrease of static lung compliance was detected from day 1 to day 7. Peak airway pressure, plateau pressure and PEEP were higher in group 2 from day 2, and a reliable increase of it was detected from day 1 to day 7. PEEP was higher.

Central hemodynamics.

There were detected no reliable differences between groups in central hemodynamics parameters. There were

Таблица 2. Динамика показателей респираторной механики в группах больных.
Table 2. Respiratory mechanics indexes.

Parameters	Values of parameters in the groups					
	1			2		
	Median	25% percentile	75% percentile	Median	25% percentile	75% percentile
Tidal volume day 1	6.5*	6.0	7.5	10.0	9.7	10.0
Tidal volume day 3	6.7*	6.0	7.6	9.0	8.0	10.0
Tidal volume day 5	6.2*	6.0	7.0	6.7	6.0	9.0
Tidal volume day 7	6.5	6.0	7.0	6.6	6.0	9.0
Respiratory rate day 1	13.5*	12.0	15.0	15.5	11.0	20.0
Respiratory rate day 3	14.0*	12.0	16.0	16.5	14.0	20.0
Respiratory rate day 5	13.0*	12.0	18.0	18.0	13.0	20.0
Respiratory rate day 7	14.0*	12.0	18.0	19.0	12.0	21.0
Cstat day 1	87.5	68.0	97.0	84.5	40.0	90.0
Cstat day 3	87.0*	74.0	90.0	57.0	40.0	78.0
Cstat day 5	88.5*	68.5	90.0	43.0	32.0	67.0
Cstat day 7	88.0*	70.0	90.0	37.0	30.0	60.0
Ppeak day 1	24.0	22.0	29.0	26.0	23.0	29.0
Ppeak day 3	24.0*	23.0	29.0	28.0	26.0	32.0
Ppeak day 5	25.0*	23.5	30.0	30.0	26.0	35.0
Ppeak day 7	25.0*	23.5	30.0	32.5	27.0	35.0
Pplat day 1	20.5	20.0	22.5	21.0	20.0	25.0
Pplat day 3	21.5*	19.5	24.0	23.0	22.0	28.0
Pplat day 5	21.5*	19.0	24.0	25.0	23.0	30.0
Pplat day 7	21.5*	19.5	24.5	26.5	22.0	30.0
PEEP day 1	7.0*	6.0	8.0	8.0	7.0	8.0
PEEP day 3	7.0*	6.0	8.0	8.5	7.0	10.0
PEEP day 5	7.0*	6.0	8.0	10.5	8.0	12.0
PEEP day 7	6.5*	6.0	8.0	12.0	9.0	14.0

Note (примечание): Parameters — показатели; values of parameters in the groups — значения показателей в группах; tidal volume — дыхательный объем; respiratory rate — частота дыхания; Cstat (static compliance) — статический комплаинс легких; Ppeak (peak pressure) — пиковое давление в дыхательных путях; Pplat (plateau pressure) — давление плато в дыхательных путях; PEEP, positive end expiratory pressure — положительное давление конца выдоха, day — сутки. * — reliable differences between groups (Student's T-criterion, $P < 0.05$) — достоверные различия между группами (Т-критерий Стьюдента, $p < 0.05$); Median — медиана; percentile — процентиль.

рированы начиная со вторых сут. исследования (рис. 2, рис. 3). В группе «Стандартная ИВЛ» было зарегистрировано достоверное снижение ИО и прирост ИВСВЛ к 7 сут. исследования по сравнению с 1 сут.

Необходимо отметить, что в течение всего исследования группы не отличались между собой по показателям объемной преднагрузки (индекс внутригрудного объема крови, индекс глобального конечно-диастолического объема), ЦВД, суточному объему инфузий и гемотрансфузий. Значения показателей объемной преднагрузки не выходили за пределы физиологических. Таким образом, влияние данных факторов на динамику ИО и ИВСВЛ можно исключить.

Показатели респираторной механики. Динамика показателей респираторной механики представлена в табл. 2. Дыхательный объем (ДО) был закономерно ниже в группе «Безопасная ИВЛ» по сравнению с группой «Стандартная ИВЛ» в течение 1, 3, 5 сут. исследования. Отмечалось снижение ДО в группе «Стандартная ИВЛ» к 5 сут. исследования вследствие развития в эти сроки ОРДС и начала применения протокола безопасной ИВЛ. Аппаратная частота дыханий (ЧД) была несколько выше в течение всех сут. исследования в группе «Стандартная ИВЛ», что связано, вероятно, с развитием ОРДС у больных данной группы. Статический комплаинс легких исследования был с 3

detected no depressive effects of lung-protective ventilation on hemodynamics in group 1.

X-ray changes in groups.

In group 2 in 20 patients (67.1%) we detected progression of focal and infiltrative changes in lungs due to ARDS development: bilateral lower-lobe and perihilar infiltration, signs of plethora. These changes were detected only in 5 patients (15.0%) of group 1 ($P = 0.0001$, exact Fisher's test). We detected positive X-ray dynamics in survived patients due to NP and ARDS resolution.

Outcomes in groups.

Reliable differences in incidence of ARDS were detected (Fig. 4): in group 1 ARDS developed in 6 patients (15.0%), while in group 2 in 20 patients (67.1%) ($P = 0.0001$, exact Fisher's test).

In group 1 a lower duration of mechanical ventilation (14.8 ± 6.2 days vs. 20.0 ± 6.3 days) and duration of intensive care unit stay (19.2 ± 6.0 days vs. 23.9 ± 7.7 days) (Fig. 5) were detected.

Mechanisms of ventilator-induced lung injury include exposure to high tidal volume (volutrauma and barotrauma), cyclic opening and closing of the distal portions of the lungs (atelectotrauma), resulting in damage to the alveolar and bronchiolar epithelium; increased transpulmonary pressure; surfactant damage due to continued swinging motions alveolar surface, breaking the

сут. исследования ниже в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ», что связано с развитием ОРДС у больных данной группы. Было зарегистрировано достоверное снижение статического комплайенса легких с 1 к 7 сут. исследования. Подобная динамика связана с развитием ОРДС у больных данной группы. Пиковое давление в дыхательных путях с 3 сут. исследования было выше в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ». Был зарегистрирован достоверный прирост пикового давления в дыхательных путях с 1 к 7 сут. исследования. Подобная динамика связана с развитием ОРДС у больных данной группы. Давление плато в дыхательных путях с 3 сут. исследования было выше в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ». Был зарегистрирован достоверный прирост пикового давления в дыхательных путях с 1 к 7 сут. исследования. Подобная динамика связана с развитием ОРДС у больных данной группы. ПДКВ было выше в группе «Стандартная ИВЛ» по сравнению с группой «Безопасная ИВЛ» в течение всех сут. исследования. Был зарегистрирован достоверный прирост ПДКВ с 1 к 7 сут. исследования. Более высокие уровни ПДКВ в группе «Стандартная ИВЛ» связаны с развитием ОРДС в данной группе больных.

Показатели центральной гемодинамики. Не было зарегистрировано достоверных различий между группами по показателям центральной гемодинамики. Следует отметить, что в группе «Безопасная ИВЛ» не было зарегистрировано депрессивных эффектов используемых параметров ИВЛ на гемодинамику.

Рентгенологические изменения в группах. В группе больных, у которых проводилась стандартная ИВЛ, у 20 больных (67,1%) было зарегистрировано прогрессирование очаговых и инфильтративных изменений в легких, связанное с развитием ОРДС: выраженное двустороннее прикорневое или нижнедолевое снижение прозрачности легочного рисунка, полнокровие легких, разбросанные по периферии легочных полей инфильтраты, усиление легочного рисунка, сглаженность рисунка корней легких. В группе больных, у которых проводилась безопасная ИВЛ, подобные рентгенологические изменения были зарегистрированы только у 5 больных (15,0%) ($p=0,0001$, точный тест Фишера). У 10 больных данной группы (25,0%) было отмечено прогрессирование рентгенологических признаков НП в виде нарастания очаговых изменений легочной ткани, связанных с прогрессированием НП, но не ОРДС.

В динамике у выживших отмечалась положительная динамика по прямым рентгенограммам легких в виде разрешения двусторонней инфильтрации, связанной с ОРДС, и постепенного разрешения пневмонической инфильтрации. У умерших отмечалась отрицательная динамика по данным прямых рентгенограмм легких в виде увеличения зон инфильтрации легочной ткани, связанных, вероятно, с нарастанием тяжести ОРДС и НП.

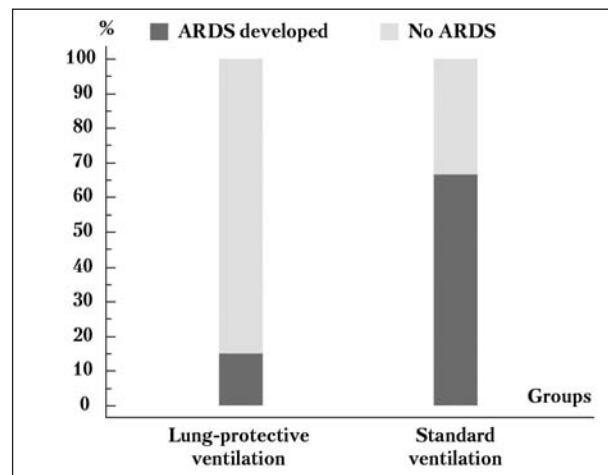


Рис. 4. Частота развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в группах больных.

Fig. 4. Incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in groups.

Note (примечание). Lung-protective ventilation — безопасная ИВЛ; Standard ventilation — стандартная ИВЛ; ARDS developed — ОРДС развился; No ARDS — ОРДС не развился.

aggregation of surfactant; local and systemic release of cytokines (biotrauma). Given the normal values of peak and average airway pressure in both groups on the 1st day we can assume a leading role volumotrauma in our group of patients [7–9].

In a pilot study, Wilson M. et al. showed that mechanical ventilation with 10 ml/kg tidal volume in mice without lung injury causes impaired pulmonary mechanics and leads to the development of pulmonary edema. Moreover, in this study they did not use recruitment maneuvers, which suggests that atelectotrauma was one of the leading mechanisms of lung injury [10]. Utilization of tidal volume up to 10 ml / kg and PEEP 0 water cm for 6 hours causes lung injury and ventilation with PEEP 0 water cm and tidal volume 6 ml/kg also has a damaging effect on the light [11]. The study of Wolthuis E. et al. [12] showed that the use of higher tidal volume and PEEP 0 water cm for 5 hours causes the increase of BAL myeloperoxidase, elastase, IL-6 and IL-8, which reflects the development of cellular response in lungs.

Over the past few decades there is a trend to use lower respiratory volume in intensive care medicine: a decrease from 8.8 ml/kg to 6.9 ml/kg [13, 14]. A large number of studies were carried out in anesthesiology. A number of studies in the field of cardiac anesthesiology showed that the use of lung-protective ventilation improves respiratory mechanics. There were no differences in blood levels of IL-6, IL-8 and TNF-alpha in most studies, except Zupancich et al. [15–17]. Weingarten et al. showed that in the lung-protective ventilation group (tidal volume 6 ml/kg, PEEP 12 water cm), better arterial blood oxygenation and static lung compliance were achieved, but there was no difference in the contents of IL-6 and IL-8 [18]. In a large study, including 3434 cardiac surgical patients, it was shown that the use of tidal volume of 10 ml/kg (79% of patients) was associated with a higher inci-

Исходы лечения в группах. Были получены достоверные различия по частоте развития ОРДС при НП в группах больных (рис. 4): в группе больных НП, у которых применяли безопасную ИВЛ, ОРДС развился у 6 больных (15,0%); во второй группе больных НП (стандартный режим ИВЛ) ОРДС развился у 20 больных (67,1%) ($p=0,0001$, точный тест Фишера).

Были получены достоверные различия по исходам лечения между группами больных. В группе больных НП, в которой использовали ИВЛ с безопасными параметрами, была зарегистрирована меньшая длительность ИВЛ ($14,8 \pm 6,2$ сут. vs. $20,0 \pm 6,3$ сут.) и пребывания больных в отделении реаниматологии ($19,2 \pm 6,0$ сут. vs. $23,9 \pm 7,7$ сут.) (рис. 5).

Механизмы ИВЛ-индуцированного повреждения легких включают в себя воздействие высокого дыхательного объема (волюмотравма и баротравма), циклическое закрытие и открытие дистальных отделов легких (ателектотравма), приводящее к повреждению альвеолярного и бронхиолярного эпителия; повышенное транспульмональное давление; повреждение сурфактанта вследствие постоянных колебательных движений поверхности альвеол, нарушающих агрегацию сурфактанта; местное и системное высвобождение цитокинов (биотравма). Учитывая нормальные значения пикового и среднего давления в дыхательных путях в обеих группах больных в 1-е сут. исследования, можно предположить ведущую роль волюмотравмы в нашей группе больных [11–13].

В экспериментальном исследовании Wilson M. и соавт. было показано, что проведение ИВЛ у мышей без повреждения легких с ДО 10 мл/кг вызывает нарушения легочной механики и приводит к развитию отека легких. Причем в данном исследовании не использовали приемы «открытие легких», что дает возможность предположить ателектотравму как один из ведущих механизмов повреждения легких [14]. Использование ДО 10 мл/кг и ПДКВ 0 см водн. ст. в течение 6 ч. вызывает повреждение легких, а ИВЛ с ПДКВ 0 см водн. ст. и ДО 6 мл/кг также оказывает повреждающее действие на легкие [15]. В исследовании Wolthuis E. и соавт. [16] было показано, что использование более высокого ДО и ПДКВ 0 см водн. ст. в течение 5 ч. приводит к повышению в БАЛ миелопероксидазы, эластазы и ИЛ-6 и ИЛ-8, что отражает развитие клеточной реакции на территории легких.

В течение последних нескольких десятков лет отмечается тенденция к использованию более низких дыхательных объемов в реаниматологии: снижение от 8,8 мл/кг до 6,9 мл/кг [17, 18]. Большое количество исследований посвящено использованию безопасной ИВЛ в анестезиологии. В ряде работ в области кардиоанестезиологии было показано, что использование безопасной ИВЛ улучшает показатели респираторной механики. Не было выявлено различий по содержанию в крови ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа в большинстве исследований, кроме Zupancich и соавт. [19–21]. В исследовании Weingarten и соавт., включившем абдоминальных

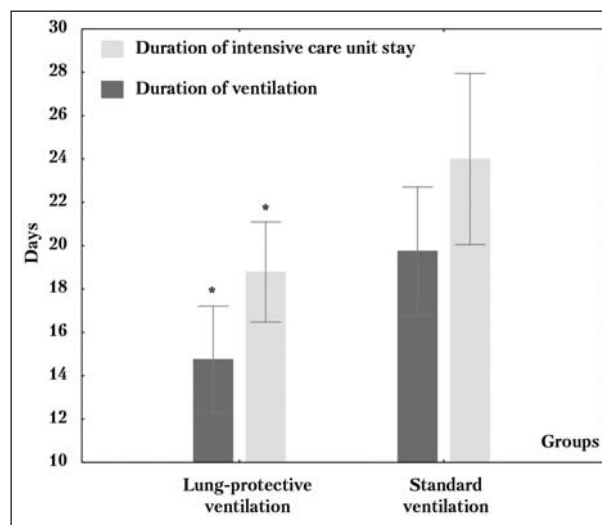


Рис. 5. Длительность ИВЛ и продолжительность пребывания больных в отделении реаниматологии в группах больных.

Fig. 5. Duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay in groups.

Note (примечание). Days — сутки; groups — группы; Lung-protective ventilation — безопасная ИВЛ; Standard ventilation — стандартная ИВЛ; duration of ventilation — длительность ИВЛ; duration of intensive care unit stay — длительность пребывания в отделении реаниматологии.

dence of multiple organ failure. Severgnini et al. showed that lung-protective ventilation (tidal volume 9 ml/kg, no PEEP) in abdominal surgical patients with duration of anesthesia more than 2 hours is associated with an improvement of lung mechanics, decrease of CPIS score, fewer complications and better pulmonary oxygenation within 5 days. after surgery [19]. In a large randomized study Futier et al. showed that pulmonary and extrapulmonary complications occurred less frequently, and the hospital stay was shorter in lung-protective ventilation group of patients (10.5% vs. 27.5%) [20].

Research on this issue in critically ill patients, especially in the category of patients with nosocomial pneumonia, are less prevalent. Recent meta-analyses showed that the use of lung-protective ventilation was associated with better outcomes (lower incidence of pulmonary infections and ARDS, lower mortality), but had no effect on the incidence of atelectasis, duration of intensive care unit stay [21]. It was shown that the use of lung-protective ventilation (tidal volume 6 ml/kg versus 12 ml/kg, PEEP 5 water cm) was associated by a decrease in the incidence of lung infections, shorter duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay. Pinheiro de Oliveira et al. showed no differences in mortality and length of intensive care unit stay between the patient groups. The study Determann et al. was preliminary stopped because the incidence of ARDS was significantly higher (13.5% vs. 2.6%, $P=0,01$) in the standard ventilation group. It was also shown that the use of more than 6 ml/kg tidal volume was an independent risk factor for the development of ARDS in critically ill patients, and the change in respiratory sup-

хирургических больных, было показано, что в группе с безопасной ИВЛ (ДО 6 мл/кг, ПДКВ 12 см водн. ст., примемы «открытие легких») была достигнута лучшая оксигенация артериальной крови и статический комплайнс легких, но не было выявлено различий по содержанию ИЛ-6 и ИЛ-8 [22]. В крупном исследовании, включившем 3434 кадиохирургических больных, было показано, что использование ДО более 10 мл/кг (у 79% больных) ассоциировано с большей частотой полиорганной недостаточности. Severgnini и соавт. показал, что безопасная ИВЛ (ДО 9 мл/кг, нет ПДКВ) у абдоминальных хирургических больных при продолжительности анестезии более 2 ч сопровождается улучшением показателей легочной механики, снижением баллов по шкале CPIS, меньшему количеству легочных осложнений и лучшей оксигенации в течение 5 сут. после операции [23]. В крупном рандомизированном исследовании Futier и соавт. было доказано, что легочные и внелегочные осложнения развиваются значительно реже, а время пребывания в стационаре было меньше при использовании безопасной ИВЛ и приемов «открытие легких» (10,5% против 27,5%) [24].

Исследований по данной проблеме у больных в критических состояниях, а в особенности в категории больных нозокомиальной пневмонией, значительно меньше. В недавних мета-анализах было показано, что использование безопасной ИВЛ сопровождается лучшими исходами (меньшая частота легочных инфекций и частота развития ОРДС, летальность), но не влияет на частоту развития ателектазов, продолжительность пребывания в отделении реаниматологии [25]. Было показано, что использование безопасной ИВЛ (ДО 6 мл/кг против 12 мл/кг, равный ПДКВ 5 см водн. ст.) сопровождается снижением частоты развития легочных инфекций, меньшей продолжительностью ИВЛ и пребывания в отделении реаниматологии. Кроме того, при проведении безопасной ИВЛ содержание в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО-альфа) через 12 ч ИВЛ меньше по сравнению со стандартной ИВЛ. По данным Pinheiro de Oliveira и соавт., не было выявлено различий по летальности и длительности пребывания в отделении реаниматологии между группами больных. Исследование Determann и соавт. было остановлено раньше запланированного срока, так как в группе стандартной ИВЛ частота развития ОРДС была значительно выше (13,5 против 2,6%, $p=0,01$). Также было показано, что использование ДО более 6 мл/кг является независимым фактором риска развития ОРДС у больных в критических состояниях, а изменение тактики респираторной поддержки в отделении реаниматологии (снижение используемых ДО до 6 мл/кг) сопровождается снижением содержания ИЛ-6 в плазме (но не в БАЛ) и снижением встречаемости ОРДС с 28 до 10%. Безопасная ИВЛ сопровождается снижением содержания ИЛ-6 в плазме в динамике. Использование седативных препаратов и миорелаксантов не увеличивается в группе безопасной ИВЛ, так же, как и потребность в более высоких уровнях ПДКВ и FiO_2 [26–30].

port tactics is associated with reduced levels of IL-6 in plasma (but not in BAL), and a reduced incidence of ARDS (decrease from 28% to 10%). The use of sedatives and muscle relaxants is not increased in the lung-protective ventilation group, as well as the need for higher levels of PEEP and FiO_2 [22–26].

We have not found in the available literature similar clinical studies. In a pilot study of Nahum A. et al. [27] it was shown that mechanical ventilation with higher transpulmonary pressure promoted the translocation of *E.coli* into the blood from the tracheobronchial tree. Mechanical ventilation with high tidal volume and zero PEEP promotes activation of Toll-like receptor type 4 in alveolocytes, increased levels of cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid and blood, as well as increased mortality of experimental animals [28]. Savel R. et al. proved that the mechanical ventilation of rabbits with pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* with a low tidal volume (6 ml/kg) compared to 15 ml/kg presents with a less hemodynamic depression pulmonary vascular permeability and the degree of pulmonary edema [29]. Several experimental studies proved that the use of lung-protective ventilation (6 ml/kg vs. 12 ml/kg) did not affect the existing pathological changes in the lung, but protected the intact lung areas. High PEEP (up to 10 water cm) in patients with pneumonia had no protective effect, but caused hyperextension of healthy lung areas. It should be noted that in our study we did not use high levels of PEEP [30–31]. Furthermore, it was shown experimentally that the ventilation with non-protective parameters (tidal volume 19 ml/kg) causes not only the development of ARDS, but myocardial injury [32].

Conclusion

Mechanical lung-protective ventilation provide a possibility of prevention of ARDS in surgical abdominal infection patients with nosocomial pneumonia, which improves the outcomes.

Нами не было найдено в доступной литературе аналогичных клинических исследований. В экспериментальном исследовании Nahum A. и соавт. [31] было показано, что проведение ИВЛ с более высоким транспульмональным давлением (более высоким ДО) способствовало транслокации *E.coli* из трахеобронхиального дерева в кровь. Проведение ИВЛ с высоким ДО и нулевым ПДКВ способствует активации Toll-подобных рецепторов 4 типа в альвеолоцитах, повышению уровней цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и крови, а также повышению летальности экспериментальных животных [32]. В работе Savel R. и соавт. было доказано, что проведение ИВЛ у кроликов с пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, с низким ДО (6 мл/кг) по сравнению с ДО 15 мл/кг сопровождается меньшей депрессией гемодинамики и меньшей проницаемостью легочных сосудов и степенью выра-

женности отека легких [33]. В ряде экспериментальных исследований было доказано, что использование безопасной ИВЛ (ДО 6 мл/кг против ДО 12 мл/кг) незначительно влияло на уже имеющиеся патологические изменения в легких, но в значительной степени защищало интактные участки легких от дальнейшего повреждения, что было доказано морфологически. Высокое ПДКВ (до 10 см водн. ст.) при пневмонии не оказывало протективного эффекта, но, напротив, вызывало перерастяжение здоровых участков легких. Необходимо отметить, что в нашем исследовании мы не использовали высоких уровней ПДКВ [34, 35]. Кроме того, в экспери-

менте было показано, что ИВЛ с небезопасными параметрами (ДО 19 мл/кг) вызывает не только развитие ОРДС, но и повреждение миокарда [36].

Выводы

Проведение искусственной вентиляции легких с безопасными параметрами позволяет предупредить развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомальной пневмонии у больных хирургической абдоминальной инфекцией, что улучшает исходы лечения.

Литература

1. Мороз В.В., Рябов Г.А., Голубев А.М., Марченков Ю.В., Власенко А.В., Карпун Н.А., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Бобринская И.Г., Кузовлев А.Н., Смелая Т.В. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: НИИОР; 2013: 80.
2. Яковлев А.Ю., Гуцуня Н.Н., Ниязатов А.А., Зайцев Р.М., Голубцова Е.Ю., Рябикова М.А. Ранняя оценка эффективности антибактериальной терапии нозокомальной пневмонии путем количественного определения липополисахарида. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
3. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии. *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 23 (4): 52–58.
4. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>
5. Шабанов А.К., Булава Г.В., Андросова М.В., Кузовлев А.Н., Кислухина Е.В., Хубутия М.Ш. Роль ранней иммуномодулирующей терапии в снижении частоты развития нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>
6. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
7. Сабиров Д.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Акалаев Р.Н., Атаханов Ш.Э., Росстальная А.Л., Хайдарова С.Э., Парпибаев Ф.О., Султанов Х.Д. ИВЛ-индуцированные повреждения легких (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 24–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-24-31>
8. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
9. 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>
10. Чучалин А.Г. (ред.). Нозокомальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2009: 43.
11. Lionetti V., Recchia F., Ranieri V. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005; 11 (1): 82–86. <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200502000-00013>. PMID: 15659950
12. Moriondo A., Marcozzi C., Bianchin F., Reguzzoni M., Severgnini P., Protasoni M., Raspanti M., Passi A., Pelosi P., Negrini D. Impact of mechanical ventilation and fluid load on pulmonary glycosaminoglycans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 181 (3): 308–320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.013>. PMID: 22484819
13. Kober J., Fremuth J., Pizingerová K., Fikrovcá S., Jehlička P., Honomichl P., Sasek L., Ráček J., Topolcan O. Total body response to mechanical ventilation of healthy lungs: an experimental study in piglets. *Physiol. Res.* 2010; 59 (4): 545–552. PMID: 19929141
14. Wilson M., Patel B., Takata M. Ventilation with 'clinically-relevant' high tidal volumes does not promote stretch-induced injury in the lungs of healthy mice. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2850–2857. PMID: 22890257

References

1. Moroz V.V., Ryabov G.A., Golubev A.M., Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Karpun N.A., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bobrinskaya I.G., Kuzovlev A.N., Smelaya T.V. Ostryi respiratornyi distress-sindrom. [Acute respiratory distress syndrome]. Moscow: NIIOOR; 2013: 80. [In Russ.]
2. 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.]
3. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnyi tobramitsin v lechenii IVL-assotsirovannoi pnevmonii. [Inhaled tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014; 23 (4): 52–58. [In Russ.]
4. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.B., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonkov M.I. Dinamika urovnya prokaltsetonina pri razviti nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>. [In Russ.]
5. Shabanov A.K., Bulava G.V., Androsova M.V., Kuzovlev A.N., Kislukhina E.V., Khubutiya M.Sh. Rol panni immunozamestitelnoi terapii v snizhenii chastoty razvitiya nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of early immune replacement therapy in reducing the rate of nosocomial pneumonia in severe polytrauma. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>. [In Russ.]
6. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii tyazheloi nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled antibiotics in the treatment of severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
7. Sabirov D.M., Mavlyan-Khodzhaev R.Sh., Akalaev R.N., Atakhanov Sh.E., Rosstalnaya A.L., Khaidarova S.E., Parpibaev F.O., Sultanov Kh.D. IVL-indutsirovannye povrezhdeniya legkikh (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Ventilator-induced lung injuries (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 24–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-24-31>. [In Russ.]
8. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein A (SP-A) – prognostichesky molekulyarnyi biomarker pri ostrom respiratornom distress-sindrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein A (SP-A) is a prognostic molecular biomarker in acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>. [In Russ.]
9. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein D – biomarker ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein D is a biomarker of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11>. [In Russ.]
10. Chuchalin A.G. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Natsionalnye rekomendatsii. [Nosocomial pneumonia in adults. National guidelines]. Moscow: Rossiiskoe Respiratornoe Obshchestvo; 2009: 43. [In Russ.]
11. Lionetti V., Recchia F., Ranieri V. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005; 11 (1): 82–86. <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200502000-00013>. PMID: 15659950

Pneumonia

15. Brégeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, Martin T, Pugin J, Portugal H, Auffray J, Jammes Y. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002; 132 (2): 191–203. PMID: 12161332
16. Wolthuis E, Choi G, Dessing M, Bresser P, Lutter R, Dzolfic M, van der Poll T, Vroom M, Hollmann M, Schultz M. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology.* 2008; 108 (1): 46–54. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296068.80921.10>. PMID: 18156881
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. PMID: 10793162
18. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson N, Peñuelas O, Abaira V, Raymonds K, Rios F, Nin N, Apezteguia C, Violi D, Thille A, Brochard L, González M, Villagomez A, Hurtado J, Davies A, Du B, Maggiore S, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno R, Soares M, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper M, Bülow H, Zeggwagh A, Anzueto A. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (2): 220–230. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201212-2169OC>. PMID: 23631814
19. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri V. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130 (2): 378–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.11.061>. PMID: 16077402
20. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth. Analg.* 2004; 98 (3): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000100663.11852.BF>. PMID: 14980936
21. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (4): 620–626. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2104-5>. PMID: 14722635
22. Weingarten T, Whalen F, Warner D, Gajic O, Schears G, Snyder M, Schroeder D, Sprung J. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (1): 16–22. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep319>. PMID: 19933173
23. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu M, Schultz M, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013; 118 (6): 1307–1321. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829102de>. PMID: 23542800
24. Futier E, Constantin J, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant J, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin J, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (5): 428–437. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1301082>. PMID: 23902482
25. Serpa Neto A, Simonis F, Barbas C, Biehl M, Determann R, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein J, Horn J, Juffermans N, Linko R, de Oliveira R, Sundar S, Talmor D, Wolthuis E, de Abreu M, Pelosi P, Schultz M. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (7): 950–957. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3318-4>. PMID: 24811940
26. Lee P, Helmsmoortel C, Cohn S, Fink M. Are low tidal volumes safe? *Chest.* 1990; 97 (2): 430–434. PMID: 2288551
27. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel M, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R1. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8919>. PMID: 20236550
28. Determann R, Royakkers A, Wolthuis E, Vlaar A, Choi G, Paulus F, Hofstra J, de Graaff M, Korevaar J, Schultz M. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002; 132 (2): 191–203. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8230>. PMID: 20055989
29. Yilmaz M, Keegan M, Iscimen R, Afessa B, Buck C, Hubmayr R, Gajic O. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (7): 1660–1666. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000269037.66955.F0>. PMID: 17507824
30. Terragni P, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin E, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri V. Tidal volume lower <http://dx.doi.org/10.1097/00075198-200502000-00013>. PMID: 15659950
12. Moriondo A, Marcozzi C, Bianchin F, Reguzzoni M, Severgnini P, Protasoni M, Raspanti M, Passi A, Pelosi P, Negrini D. Impact of mechanical ventilation and fluid load on pulmonary glycosaminoglycans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 181 (3): 308–320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.013>. PMID: 22484819
13. Kobr J, Fremuth J, Pizingerová K, Fikrlová S, Jehlička P, Honomichl P, Sasek L, Racek J, Topolcan O. Total body response to mechanical ventilation of healthy lungs: an experimental study in piglets. *Physiol. Res.* 2010; 59 (4): 545–552. PMID: 19929141
14. Wilson M, Patel B, Takata M. Ventilation with 'clinically-relevant' high tidal volumes does not promote stretch-induced injury in the lungs of healthy mice. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2850–2857. PMID: 22890257
15. Brégeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, Martin T, Pugin J, Portugal H, Auffray J, Jammes Y. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002; 132 (2): 191–203. PMID: 12161332
16. Wolthuis E, Choi G, Dessing M, Bresser P, Lutter R, Dzolfic M, van der Poll T, Vroom M, Hollmann M, Schultz M. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology.* 2008; 108 (1): 46–54. <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000296068.80921.10>. PMID: 18156881
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. PMID: 10793162
18. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson N, Peñuelas O, Abaira V, Raymonds K, Rios F, Nin N, Apezteguia C, Violi D, Thille A, Brochard L, González M, Villagomez A, Hurtado J, Davies A, Du B, Maggiore S, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno R, Soares M, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper M, Bülow H, Zeggwagh A, Anzueto A. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (2): 220–230. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201212-2169OC>. PMID: 23631814
19. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri V. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130 (2): 378–383. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.11.061>. PMID: 16077402
20. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth. Analg.* 2004; 98 (3): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000100663.11852.BF>. PMID: 14980936
21. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (4): 620–626. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2104-5>. PMID: 14722635
22. Weingarten T, Whalen F, Warner D, Gajic O, Schears G, Snyder M, Schroeder D, Sprung J. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (1): 16–22. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep319>. PMID: 19933173
23. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu M, Schultz M, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013; 118 (6): 1307–1321. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829102de>. PMID: 23542800
24. Futier E, Constantin J, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant J, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin J, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (5): 428–437. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1301082>. PMID: 23902482
25. Serpa Neto A, Simonis F, Barbas C, Biehl M, Determann R, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein J, Horn J, Juffermans N, Linko R, de Oliveira R, Sundar S, Talmor D, Wolthuis E, de Abreu M, Pelosi P, Schultz M. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (7): 950–957. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3318-4>. PMID: 24811940
26. Lee P, Helmsmoortel C, Cohn S, Fink M. Are low tidal volumes safe? *Chest.* 1990; 97 (2): 430–434. PMID: 2288551
27. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel M, dos Anjos Silva M, Dallegrave D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces

- than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009; 111 (4): 826–835. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b764d2>. PMID: 19741487
31. Nahum A., Hoyt J., Schmitz L., Moody J., Shapiro R., Marini J. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (10): 1733–1743. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199710000-00026>. PMID: 9377891
 32. Villar J., Cabrera N., Casula M., Flores C., Valladares F., Muros M., Blanch L., Slutsky A., Kacmarek R. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptor signaling pathway in a sepsis-induced lung injury model. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (6): 1049–1057. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1799-3>. PMID: 20397011
 33. Savel R., Yao E., Gropper M. Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (2): 392–398. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200102000-00032>. PMID: 11246322
 34. Kurahashi K., Ota S., Nakamura K., Nagashima Y., Yazawa T., Satoh M., Fujita A., Kamiya R., Fujita E., Baba Y., Uchida K., Morimura N., Andoh T., Yamada Y. Effect of lung-protective ventilation on severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and sepsis in rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287 (2): L402–L410. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00435.2003>. PMID: 15107296
 35. Villar J., Herrera-Abreu M., Valladares F., Muros M., Pérez-Méndez L., Flores C., Kacmarek R. Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology*. 2009; 110 (6): 1341–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819fcb9>. PMID: 19417614
 36. Smeding L., Kuiper J., Plötz F., Kneyber M., Groeneveld A. Aggravation of myocardial dysfunction by injurious mechanical ventilation in LPS-induced pneumonia in rats. *Respir. Res.* 2013; 14: 92. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-92>. PMID: 24047433
- inflammation in patients without lung disease. *Crit. Care*. 2010; 14 (1): R1. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8919>. PMID: 20236550
28. Determann R., Royakkers A., Wolthuis E., Vlaar A., Choi G., Paulus F., Hofstra J., de Graaff M., Korevaar J., Schultz M. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002; 132 (2): 191–203. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8230>. PMID: 20055989
 29. Yilmaz M., Keegan M., Iscimen R., Afessa B., Buck C., Hubmayr R., Gajic O. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (7): 1660–1666. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000269037.66955.F0>. PMID: 17507824
 30. Terragni P., Del Sorbo L., Mascia L., Urbino R., Martin E., Birocco A., Faggiano C., Quintel M., Gattinoni L., Ranieri V. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009; 111 (4): 826–835. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b764d2>. PMID: 19741487
 31. Nahum A., Hoyt J., Schmitz L., Moody J., Shapiro R., Marini J. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (10): 1733–1743. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199710000-00026>. PMID: 9377891
 32. Villar J., Cabrera N., Casula M., Flores C., Valladares F., Muros M., Blanch L., Slutsky A., Kacmarek R. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptor signaling pathway in a sepsis-induced lung injury model. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (6): 1049–1057. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1799-3>. PMID: 20397011
 33. Savel R., Yao E., Gropper M. Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (2): 392–398. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200102000-00032>. PMID: 11246322
 34. Kurahashi K., Ota S., Nakamura K., Nagashima Y., Yazawa T., Satoh M., Fujita A., Kamiya R., Fujita E., Baba Y., Uchida K., Morimura N., Andoh T., Yamada Y. Effect of lung-protective ventilation on severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and sepsis in rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287 (2): L402–L410. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00435.2003>. PMID: 15107296
 35. Villar J., Herrera-Abreu M., Valladares F., Muros M., Pérez-Méndez L., Flores C., Kacmarek R. Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology*. 2009; 110 (6): 1341–1347. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819fcb9>. PMID: 19417614
 36. Smeding L., Kuiper J., Plötz F., Kneyber M., Groeneveld A. Aggravation of myocardial dysfunction by injurious mechanical ventilation in LPS-induced pneumonia in rats. *Respir. Res.* 2013; 14: 92. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-14-92>. PMID: 24047433

Поступила 17.02.15

Submitted 17.02.15



НСР
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

ОПТИМИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С. Н. Авдейкин², И. Н. Тюрин², Н. А. Карпун^{1,2}

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

² Городская клиническая больница №68, Москва, Россия
115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

Efficiency of Transpulmonary Thermodilution in the Optimization of Intensive Treatment in Patients with Severe Nosocomial Pneumonia

S. N. Avdeykin, I. N. Tyurin, N. A. Karpun

V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka, Build. 2, Moscow 107031
City Clinical Hospital №68, Moscow, Russia
26, Bakinskaya St., Moscow 115516

Цель исследования. Оценка эффективности применения транспульмональной термодилуции (ТПТД) для выбора мер по коррекции гемодинамики у больных с внебольничной пневмонией (ВП) тяжелого течения. **Материалы и методы.** В исследование включили 107 больных ВП, поступивших в отделение реаниматологии. Интенсивное лечение больных 1-й группы осуществляли в соответствии с протоколом коррекции гемодинамики при ранней целенаправленной терапии сепсиса. Во 2-й группе инфузионную терапию и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в зависимости от результатов ТПТД. **Результаты.** На момент включения в исследование больные обеих групп по изученным клинико-лабораторным показателям не различались. С 1-х суток во 2-й группе «ТПТД-контролируемого» интенсивного лечения назначение симпатомиметических препаратов было практически в 2 раза более активным, чем в 1-й, а величина положительного гидробаланса, напротив, была в 2 раза меньше. К 5-м суткам частота назначения симпатомиметических препаратов не имела межгрупповых отличий, а на 7-е сутки становилась меньше у больных 2-й группы. В результате проводимого лечения в группе 2 отсутствовала необходимость в значительных объемах инфузии и большом положительном гидробалансе, что результировалось в меньших значениях центрального венозного давления (ЦВД). Положительный гидробаланс на 5-е сутки у больных 2-й группы был в 5 раз меньше, к 7-суткам интенсивного лечения показатель у них становился отрицательным. ЦВД не имело межгрупповых различий на 1-е сутки, однако, начиная со 2-х суток и вплоть до конца периода наблюдения, у больных 1-й группы показатель был выше. На 5–7 сутки у больных 2-й группы были выше значения SvO_2 и ниже лактатемия. Тяжесть состояния по шкале SOFA к 3-м суткам у больных 2-й группы была несколько больше, чем в 1-й, а затем существенно снижалась и на 5–7 сутки оценка по SOFA во 2-й группе была на 2–2,5 балла ниже, чем в 1-й. Летальность в ОРИТ у больных 1-й группы составила 49%, во 2-й – 33% ($\chi^2=3,899$; $p<0,05$). **Заключение.** Определение объема инфузии и показаний к назначению симпатомиметических препаратов на основании комплексной оценки показателей индекса глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), сердечного индекса (СИ) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) результируется в улучшении клинических исходов у больных с тяжелой ВП, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Такой подход позволяет патогенетически обоснованно назначать симпатомиметические препараты и избегать чрезмерной волеимической нагрузки. **Ключевые слова:** внебольничная пневмония, транспульмональная термодилуция, интенсивное лечение.

Objective: to evaluate the efficiency of transpulmonary thermodilution (TPTD) for the choice of measures to correct hemodynamics in patients with severe nosocomial pneumonia (NP). **Subjects and methods.** The investigation enrolled 107 NP patients admitted to an intensive care unit (ICU). Group 1 patients were intensively treated in accordance with a protocol for hemodynamic correction during early goal-directed therapy for sepsis. In Group 2, infusion therapy and sympathomimetic agents were prescribed depending on the results of TPTD. **Results.** Patients in both groups did not differ in the examined clinical and laboratory indicators. On day 1 of intensive therapy, in Group 2 (a TPTD-controlled intensive treatment group) the prescription of sympathomimetic drugs was virtually twice more active than in Group 1; and the value of positive hydrobalance was, twice less. In 5 days, the frequency of use of sympathomimetic agents had no intergroup differences and, in 7 days became less in Group 2 patients. After the therapy patients in Group 2 did not require substantial amounts of infusion and great positive hydrobalance, resulting in lower central venous pressure (CVP) values. After 5 days of intensive therapy, the positive hydrobalance in Group 2 patients was 5 times less and on day 7 this indicator became negative. There were no intergroup differences in CVP on day 1; how-

Адрес для корреспонденции:

Авдейкин Сергей Николаевич
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

Correspondence to:

Avdeykin Sergey Nikolaevich
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

ever, this indicator was higher in Group 1 patients from day 2 to the end of the follow-up period. At days 5–7, Group 2 patients exhibited elevated SvO₂ values and hypolactatemia. At day 3, the SOFA severity was somewhat higher in Group 2 than in Group 1, then substantially reduced and on days 5–7 it was 2–2.5 scores lower in Group 2 than in Group 1. The mortality in ICU was 49% and 33% in Groups 1 and 2, respectively ($\chi^2=3.899$; $p<0.05$). **Conclusion.** The determination of infusion amounts and indications for the use of sympathomimetic drugs on the basis of the integrated assessment of global end-diastolic volume index, cardiac index, and total peripheral vascular resistance index results in improved clinical outcomes in mechanically ventilated patients with severe NP. This approach ensures the use of sympathomimetic agents and to avoid hypervolemic loading. **Key words:** nosocomial pneumonia, transpulmonary thermodilution, intensive treatment.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-18-24

Введение

Проблема эффективного лечения тяжелых форм пневмонии является одной из наиболее актуальных для современной реаниматологии [1–5]. Несмотря на внедрение современных антибактериальных препаратов и совершенных методов интенсивного лечения, летальность от внебольничной пневмонии (ВП) остается высокой [6–7]. Грозным осложнением ВП являются расстройства кровообращения [8], которые нередко являются ведущей причиной летальных исходов [9, 10]. При развитии нарушений гемодинамики у больных ВП, показаны активная инфузионная терапия, назначение симпатомиметических вазопрессоров и кардиотоников [10], однако четкие рекомендации для данной клинической ситуации отсутствуют. В последние годы пристальное внимание клиницистов привлекает использование методики транспульмональной термодилуции (ТПТД) для оптимизации лечебных мер у больных с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [11]. Подобный методический подход хорошо зарекомендовала себя и в ряде других клинических ситуаций [14, 15], однако опыт его применения у больных ВП крайне ограничен.

В соответствии с изложенным, целью исследования была оценка эффективности ТПТД для выбора мер по коррекции гемодинамики у больных ВП тяжелого течения.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включили 107 больных ВП, поступивших в отделение реаниматологии. У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Критерии включения больных в исследование были следующими:

- возраст старше 18 и младше 70 лет;
- подтвержденный диагноз ВП;
- показания к началу ИВЛ (декомпенсированная дыхательная недостаточность со снижением показателя SpO₂ ниже 90% на фоне оксигенотерапии, индекс PaO₂/FiO₂ менее 200 мм рт. ст.);
- среднее артериальное давление (АДср) ниже 65 мм рт. ст. в первые сутки нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);

Критерии исключения из исследования были следующими: недостаточность функции левого желудочка по клиническим данным, наличие абсолютных или относительных противопоказаний к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение бедренной артерии, гипокоагуляционные состояния, пиодермия в предполагаемом месте пункции); тяжесть состояния по APACHE II > 26 баллов; тяжелая сопутствующая суб- и декомпенсированная патология

Introduction

The problem of effective treatment of severe pneumonia is one of the most relevant for the modern resuscitation [1–5]. Despite the introduction of modern antibacterial drugs and improved methods of intensive treatment, mortality from community-acquired pneumonia (CAP) remains high [6, 7]. Threatening complication of VP include circulatory disorders [8], which remain the leading cause of death [9, 10]. Development of hemodynamic disorders in patients with CAP ensures the need in active infusion therapy and treatment with sympathomimetic vasopressors and cardiotonics [10], however, clear recommendations for the clinical situation are absent. In recent years the attention of clinicians was attracted to employment of techniques of transpulmonary thermodilution (TPTD) to optimize treatment strategies in patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) [11]. This approach has demonstrated to be clinically efficient in several other clinical situations [12, 13], however, the experience of its use in patients with CAP was limited.

This study was designed to evaluate the efficacy of TPTD for selecting parameters of hemodynamics correction in patients with severe course of CAP.

Materials and Methods

Prospective randomized study included 107 patients with CAP admitted to the Intensive Care Unit (ICU). The study was confirmed by a local ethical committee. All patients provided written informed consent for the study. Criteria for inclusion of patients in the study were as follows:

- older than 18 and younger than 70 years old;
- confirmed diagnosis of CAP;
- testimony for a top ventilation decompensated respiratory failure with a reduction in oxygen saturation below 90% while being on oxygen therapy and the index PaO₂ / FiO₂ less than 200 mm Hg);
- mean arterial pressure (MAP) below 65 mmHg on the first day of admittance at the ICU.

Exclusion criteria were as follows: failure of left ventricular function by clinical data, the presence of absolute or relative contraindications to the femoral artery catheterization (severe atherosclerotic lesions of the femoral artery, hypocoagulation pyoderma with a hypocoagulation in the proposed puncture site); severity of a condition by APACHE II > 26 points; severe concomitant sub- and decompensated pathology of the lungs, heart, kidneys, liver, diabetes, cancer, acquired immune deficiency syndrome.

On the first day of being in ICU patients were randomized by envelopes into 2 groups: patients, intensive treatment of which was performed without invasive monitoring of central hemody-

Pneumonia

легких, сердца, почек, печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита.

В первые сутки нахождения в ОРИТ больные были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: 1-я ($n=51$) — больные, интенсивное лечение которых проводили без инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД) и 2-я ($n=56$) — больные, выбор лечебных мер у которых выполняли в зависимости от результатов ТПТД («ТПТД-контролируемое» интенсивное лечение).

Сформированные группы не различались ($p>0,05$) по возрасту (1-я — $48,8\pm 16,3$ и 2-я — $50,1\pm 15,3$ лет) и полу (мужчин/женщин 34/17 и 37/19). Тяжесть состояния больных 1-й и 2-й групп также была одинаковой ($p>0,05$) и составила: по шкале APACHE II $22,8\pm 4,3$ и $22,7\pm 5,6$ баллов, SOFA — $8,5\pm 2,3$ и $9,1\pm 2,2$ баллов, CURB-65 [14] — $3,5\pm 0,7$ и $3,6\pm 0,9$ баллов.

Все больные получали идентичное «стартовое» антибактериальное лечение, инфузию растворов кристаллоидов (растворы Рингера, натрия хлорид 0,9%), гемотрансфузий не было.

Интенсивное лечение больных 1-й группы осуществляли в соответствии с протоколом коррекции гемодинамики при ранней целенаправленной терапии сепсиса [15], предусматривающим достижение целевых значений центрального венозного давления (ЦВД) 8–12 мм рт. ст., среднего артериального давления (АДср) 65–80 мм рт. ст., при необходимости путем назначения вазоактивных веществ, и обеспечение сатурации венозной крови кислородом (SvO_2) на уровне более 70%.

Во 2-й группе инфузионную терапию и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в зависимости от результатов ТПТД. Стремилась обеспечивать значения индекса глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) в пределах 680–800 мл/м²; показаниями к назначению симпатомиметических препаратов с кардиотоническим эффектом считали снижение сердечного индекса (СИ) до значений менее 2,5 л/мин/м², вазопрессоров — снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) до значений менее 1700 дин•с•см⁻⁵•м².

Всем больным при поступлении в отделение реаниматологии выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии. Больным 1-й группы в бедренную артерию устанавливали катетер для инвазивного мониторинга АД (мониторная система фирмы Drager). Во 2-й группе катетеризацию бедренной артерии выполняли катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с мониторной системой PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems»). ТПТД выполняли по стандартной методике.

Регистрацию показателей осуществляли по суткам: 1 сутки — при поступлении больных в отделение реаниматологии до начала ИВЛ, далее и 2-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки интенсивного лечения. У всех больных регистрировали АДср, ЦВД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), SvO_2 , уровень лактата в венозной крови, суточный гидробаланс, частоту назначения и дозировки симпатомиметических препаратов, а также тяжесть состояния по шкале SOFA. У больных 2-й группы на этапах 2–5 регистрировали значения СИ, индекса ударного объема (ИУО), ИГКДО и ИОПСС.

Данные обрабатывали статистически с расчетом средних величин и среднеквадратичных отклонений (y), средних частот признаков (P). Достоверность отличий в зависимости от характера распределения данных оценивали по t -критерию Стьюдента или по непараметрическому критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследования больные обеих групп по изученным клинико-лабораторным показателям не различались (табл. 1, этап 1). На протяжении всего периода интенсивного лечения больные вы-

нались (CHD) (group 1, $n=51$) and patients, the choice of therapeutic measures of which was performed according to the results of TPTD («TPTD-controlled» intensive treatment, group 2, $n=56$).

Groups did not differ by age (1st — 48.8 ± 16.3 and 2nd — 50.1 ± 15.3 years, $P>0.05$) or gender (male/female ratio: 34/17 and 37/19, respectively). The groups did not differ in the severity of the condition ($P>0.05$) that included: of APACHE II 22.8 ± 4.3 and 22.7 ± 5.6 , SOFA — 8.5 ± 2.3 9.1 ± 2.2 , CURB-65 [14] — 3.5 ± 0.7 3.6 ± 0.9 , respectively.

All patients received an identical starting antibacterial treatment and infusion of crystalloid solution (Ringer's sodium chloride, 0.9%) with, no blood transfusions performed..

Intensive treatment of patients in group 1 was carried out in accordance with the protocol for hemodynamics correction in early targeted therapy of sepsis [15] that aimed to achieve the target values of central venous pressure (CVP) of 8–12 mm Hg, mean arterial pressure (MAP) 65–80 mm Hg if necessary by assigning vasoactive substances and ensuring saturation of the venous blood (SvO_2) more than 70%.

In group 2, infusion therapy and prescription of sympathomimetic drugs was performed according to the results of TPTD. The final goal was to ensure the index value of the global end-diastolic volume (GEDI) within the 680–800 ml/m² range; indications for sympathomimetic drugs with cardiac effects were expected to result in decreasing the cardiac index (CI) to less than 2.5 L/min/m², whereas vasopressors should decrease total peripheral vascular resistance (SVRI) to less than 1700 dyne•s•cm⁻⁵•m².

All the patients at admission to the Intensive Care were performed with the catheterization of a trunk vein (subclavian and/or internal jugular) and femoral artery. Patients in Group 1 with femoral artery catheters were monitored for blood pressure by patient monitoring system (Dräger Medical Inc., PA, USA). In group 2, catheterization of the femoral artery catheter was performed by Pulsioath PV2015L204F (firm «Pulsion Medical Systems»), which was connected to a monitor system PiCCO-plus («Pulsion Medical Systems»). TPTD was performed by standard methods.

Parameters were monitored upon admission of patients in the ICU prior to mechanical ventilation, then on days 2, 3, 5 and 7 during the intensive treatment. All the patients were monitored for MAP, CVP, heart rate (HR), SvO_2 , lactate levels in the venous blood, daily hydrobalance, frequency of administration and dosage of sympathomimetic drugs, and severity of the condition (SOFA scale). The values of SI, stroke volume index (SVI) GEDI and SVRI were recordered in patients of group 2 (stages 2–5).

The data were statistically processed and calculation of mean values and standard deviations (y), midrange features (P) was performed. Significance of differences depending on the nature of distribution of the variables were assessed by Student t -test or non-parametric chi-square test.

Results and Discussion

At the time of inclusion in the study, patients in both groups studied by clinical and laboratory parameters did not differ (Table. 1, step 1). Throughout the period of intensive treatment patients had similar MAP and HR values. There was no intergroup differences in CVP values when patients were entering the room, however, starting from 2 days until the end of the observation period, patients Group 1 patients demonstrated higher index. At On days 1–3 of «TPTD-controlled» intensive treatment with sympathomimetic drugs (group 2) was almost 2-fold more successful compared to group 1, and the positive hydrobalance at the same time was twice less. After 5-day of treatment there was no intergroup difference in the fre-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных.

Table 1. Clinical and laboratory parameters in patients.

Parameters	Values of parameters at the stages of the study (days) in groups									
	1 st		2 nd		3 rd		5 th		7 th	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
MAP, mmHg	74.2±13.6	71.8±14.5	88.1±9.7	85.4±7.3	93.2±4.5	83.5±7.9	90.7±8.8	84.0±10.0	85.1±8.7	90.9±10.0
CVP, mmH ₂ O	4.5±0.2	4.36±0.9	7.4±0.8	6.4±0.5*	7.8±0.8	6.7±0.7*	8.4±0.7	7.4±0.7*	9.7±0.67	7.8±0.6*
HR, per min	116.3±	117.8±	119±24.6	122.1±21.5	103.7±	100.4±	98.6±	102.6±	102.7±	92.2±
SvO ₂ , %	59.0±7.4	57.3±6.7	78.3±8.6	80.3±	75.9±10.2	79.6±12.8	73.3±7.3	79.3±9.8*	72.7±11.8	76.6±5.9*
Lactate, mmol/l	1.92±0.9	1.84±1.0	2.2±1.5	1.83±1.2	2.1±0.9	1.8±0.9	2.3±1.3	1.5±1.1*	1.5±0.7	1.0±0.4*
Hydrobalance, ml	—	—	2830±882	1318±119*	1330±74	741±111*	1020±97	186±116*	1494±71	-183±95*
Frequency of prescription of sympathomimetic, %	—	—	49	91#	39	75#	55	57	49	30#
SOFA	—	—	8.5±2.3	9.1±2.2	6.7±2.6	7.8±2.0*	7.5±1.9	5.5±2.5*	6.6±2.0	3.9±2.9*

Note (примечание): Parameters — показатели; parameters value at the stages of the study (days) in the group — значение показателей на этапах исследования (сутки) в группах; MAP (mean arterial pressure), mmHg — среднее артериальное давление, мм рт. ст.; CVP (central venous pressure), mmH₂O — центральное венозное давление, мм вод. ст.; HR (heart rate), per min. — частота сердечных сокращений, уд./мин; SvO₂ (saturation of the venous blood), % — напряжение кислорода в венозной крови, %; Lactate, mmol/l — лактат, ммоль/л; Hydrobalance, ml — гидробаланс, мл; Frequency of prescription of sympathomimetic, % — частота назначения симпатомиметических лекарств, %; SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), score — шкала оценки органной недостаточности, баллы. * — Intergroup differences ($P<0.05$) by Student's test — различия между группами по тесту Стьюдента. # — Intergroup differences ($P<0.05$) for the chi-square — различия между группами по критерию χ^2 .

деленных групп имели одинаковые АДср и ЧСС. ЦВД не имело межгрупповых различий при поступлении в отделение, однако, начиная со 2-х суток и вплоть до конца периода наблюдения, у больных 1-й группы показатель был выше. На 5–7-е сутки лечения у больных 2-й группы были выше значения SvO₂ и ниже лактата. В 1–3-и сутки «ТПТД-контролируемого» интенсивного лечения назначение симпатомиметических препаратов во 2-й группе было практически в 2 раза более активным, чем в 1-й, при этом величина положительного гидробаланса, напротив, была в 2 раза меньше. На 5-е сутки лечения частота назначения симпатомиметических препаратов не имела межгрупповых отличий, а к 7-м суткам становилась меньше у больных 2-й группы. Положительный гидробаланс на 5-е сутки у больных 2-й группы был в 5 раз меньше, к 7-м суткам показатель у них становился отрицательным. Тяжесть состояния по шкале SOFA на этапе 3 у больных 2-й группы была несколько больше, чем в 1-й, а затем существенно снижалась. На 5–7-е сутки лечения оценка по SOFA во 2-й группе была на 2–2,5 балла ниже, чем в 1-й. Летальность в ОРИТ у больных 1-й группы составила 49%, во 2-й — 33% (χ^2 3,899; $p<0.05$).

Сравнивая «гемодинамический профиль» у обследованных больных, можно отметить, что в 1-й группе, интенсивное лечение в которой проводилось в соответствии с протоколом ранней целенаправленной терапии сепсиса, состояние кровообращения было, в целом, удовлетворительным. Начиная с 2-х суток лечения удавалось обеспечивать референсные значения АДср и SvO₂. Важнейшей лечебной мерой при этом было лечение с достижением выраженного положительного гидробаланса и назначение симпатомиметических препаратов в половине наблюдений. Потребность в значительном положительном гидробалансе сохранялась вплоть до 7 суток наблюдения, при этом частота назначения симпатомиметиков практически не изменя-

quency of prescription of sympathomimetic drugs, and by day 7 the latter became smaller in patients in group 2 vs. group 1. Positive hydrobalance on days 5–7 in patients in group 2 was 5 times less and became negative. The severity of scale SOFA stage in 3 patients of the 2nd group was slightly greater and then decreased significantly. On days 5–7, the SOFA score in patients from the 2nd group was 2–2.5 points lower than in the 1st group. Mortality in ICU patients in group 1 was 49%, in the 2nd — 33% (chi-square 3.899, $p<0.05$).

Comparing the hemodynamic profile of patients, it should be stressed that in the 1st group, intensive treatment in which it is conducted in accordance with the protocol of early targeted therapy of sepsis, circulation system was in general satisfactory. Starting from 2 days of treatment it was possible to provide reference values of MAP and SvO₂. The most important therapeutic measure in this case was an infusion to achieve positive hydrobalance and the use of sympathomimetic drugs in half of the cases. Positive hydrobalance was maintained up to 7 days of observation, the frequency of prescription of sympathomimetics was virtually unchanged. In a group 2 patients a comprehensive analysis of GEDI, SI, and defined SVRI resulted in more sympathomimetic drugs usage than in group 1, and the amount of positive hydrobalance thus became twice less. The need for a more active sympathomimetic therapy persisted up to the third day of observation, and on days 5–7 it began to decrease substantially in step 5 to become more rare curative measure than in group 1. In this case, there was no need in infusions of large volumes to keep positive hydrobalance that resulted in lower values of CVP. Comparative evaluation of intergroup SvO₂ dynamics and lactataemia provided reason to believe that the use of indicators TPTD facilitated the selection of optimal therapeutic measures and the amount of infusion shown in individual patient, in particular, demonstrated a need in sympathomimetic drugs. Due to treatment, the

Таблица 2. Гемодинамические параметры у больных.
Table 2. Hemodynamic parameters in patients.

Parameters	Values of parameters at the stages of the study, days			
	1 st	3 nd	5 th	7 th
CI, l/min/m ²	2.9±1.1	3.2±0.8	3.6±1.4*	3.6±0.9*
SVI, ml/m ²	35.3±11.04	36.6±8.8	44.7±10*	40.7±10*
GEDI, ml/m ²	713±151.4	794.9±188.5*	757.7±83.7	766.7±101*
SVRI, dyn	1542±645	1823±617*	1796±347*	1683±311

Note (примечание): Parameters — показатели; Values of parameters at the stages of the study (days) — значения показателей на этапах исследования (сутки); CI (cardiac index), l/min/m² — сердечный индекс, л/мин/м²; SVI (stroke volume index), ml/m² — индекс ударного объема, мл/м²; GEDI (global end-diastolic volume index), ml/m² — индекс глобального конечно-диастолического объема, мл/м²; SVRI (total peripheral vascular resistance index), dyn — индекс общего периферического сосудистого сопротивления. * — Significant differences ($P<0.05$) as compared to day 1 — значимые различия ($p<0.05$) по сравнению с 1 днем.

лась. Во 2-й группе больных комплексный анализ ИГКДО, СИ, и ОППС определил значительно более активное назначение симпатомиметических препаратов, чем в 1-й группе, а величина положительного гидробаланса при этом стала в 2 раза меньше. Потребность в более активной симпатомиметической терапии сохранялась и на 3-и сутки наблюдения, а к 5–7 суткам начинала существенно уменьшаться на этапе 5 становясь более редкой лечебной мерой, чем в 1-й группе. Сравнительная межгрупповая оценка динамики SvO₂ и лактатемии дает основание полагать, что использование показателей ТПТД облегчает выбор оптимальных лечебных мер и объем инфузий, показанные конкретному больному, в частности, объективно показывает необходимость назначения тех или иных симпатомиметических препаратов. Благодаря этому состояние кровообращения становится оптимальным, повышается транспорт кислорода и улучшается периферическая циркуляция, что сопровождается уменьшением лактатемии.

В нашем исследовании ТПТД позволила избежать избыточной инфузии и обеспечить к 7-м суткам интенсивного лечения нулевой или даже отрицательный гидробаланс. Неблагоприятная патогенетическая роль гипергидратации у больных в критических состояниях может заключаться в нарушении функции легких и увеличении риска неблагоприятных исходов [16, 17]. Вполне вероятно, что подобное патологическое влияние гипергидратации характерно для больных с тяжелым течением ВП. Полагаем, что уменьшение гипергидратации может играть положительную роль в улучшении клинических исходов.

Использование ТПТД дополнительно к стандартному мониторингу позволяет не только вовремя реагировать на изменения СИ, ОПСС, но и корректировать объем инфузий, добиваясь оптимального гидробаланса, достигая при этом адекватного уровня тканевой перфузии, что приводит к восстановлению и поддержанию на определенном уровне доставки кислорода тканям, проявляясь увеличением SvO₂. Известно, что уровень последнего показателя является важным маркером адекватности доставки кислорода к клеткам организма [18]. Кроме того, важную информацию о недостаточной перфузии тканей и органов несет накопление лактата в крови. Гиперлактатемия является ценным прогностическим показателем

blood circulation was optimized with increased oxygen transport and improved peripheral circulation that resulted in decreasing the lactataemia.

In our study, TPTD resulted in avoiding the excessive infusion and provided zero or even negative hydrobalance on day 7 of intensive treatment. Unfavorable pathogenic role of hydration in patients in critical illness has been widely discussed [16, 17] indicating that it might interfere with the function of the lungs leading to adverse outcomes. It is likely that this pathological effect is typical for patients with severe CAP. It is believed that the decrease in overhydration contributes to improving the clinical outcome.

TPTD added to standard monitoring allows not only to react to changes in SI round, but also to correct the volume of infusion for optimal hydrobalance while achieving an adequate level of tissue perfusion leading to the restoration and maintenance at a certain level of tissue oxygen delivery, which was manifested with an increase in SvO₂. Known level of the latter is considered as an important indicator of adequacy of oxygen delivery to the cells of the body [18]. In addition, accumulation of lactate in the blood provided an additional information about inadequate perfusion of tissues and organs. Hyperlactatemia is a valuable predictor of survival in sepsis [19]. Both of these indicators in patients receiving «TPTD-controlled» correction hemodynamics were kept at the «best levels» versus standard therapy.

Evaluation of TPTD values (Table 2) showed that in patients of group 2 the SR values were increasing to 5th day at a median of 0.7 l/m/m² mainly due to SVI, to which at the 5th day the values were 9.4 ml/m² greater than at the baseline. Initially, lowered GEDI during the observation period was within the normal range, although a slight increase was traced on 5–7th days. Initially lowered SVRI values were almost normalized by day 3 and remained at this level until the end of the study. The TPTD results suggest that hemodynamic improvement in the patients occurred by improving the pumping function of the heart thus increasing the initially reduced vascular tone.

There is a good reason to believe that an increase in the pumping function of the heart, improved oxygen transport and tissue perfusion in patients treated with sympathomimetic drugs by prescription to objectify the deployment

выживаемости при сепсисе [19]. Оба указанных показателя у больных, получавших «ТПТД-контролируемую» коррекцию гемодинамики, находились на «лучшем» уровне, чем при стандартной терапии.

Оценка данных ТПТД (табл. 2) показала, что СИ у больных 2 группы возрастал, к 5-м суткам наблюдения в среднем на 0,7 л/мин/м² преимущественно за счет ИУО, который к 5-м суткам был на 9,4 мл/м² больше, чем в начале наблюдения. Исходно сниженный ИГКДО в течение всего периода наблюдения находился в нормальных пределах, хотя прослеживалось его некоторое увеличение на 5–7-е сутки. Исходно сниженный ИОПСС практически нормализовался к 3-м суткам и сохранялся на этом уровне вплоть до конца исследования. Полученные результаты ТПТД свидетельствуют, что улучшение гемодинамики у обследованных больных происходило как за счет улучшения производительности сердца, так и повышения исходно сниженного сосудистого тонуса.

Есть веские основания полагать, что повышение производительности сердца, улучшение кислородного транспорта и тканевой перфузии у больных, получавших симпатомиметические препараты по показаниям, объективизированным с помощью ТПТД, явились факторами, определившими снижение тяжести состояния больных к 7-м суткам лечения и уменьшение летальности в ОРИТ на 16%.

Заключение

Таким образом, определение объема инфузии и показаний к назначению симпатомиметических пре-

паратов на основании комплексной оценки показателей ИГКДО, СИ и ИОПСС результируется в улучшении клинических исходов у больных с тяжелой ВП, находящихся на ИВЛ. Такой подход позволяет патогенетически обоснованно назначать симпатомиметические препараты, повышенная потребность в которых регистрируется уже с первых суток интенсивного лечения и избегать чрезмерной волемической нагрузки. ТПТД целесообразно включать в гемодинамический мониторинг при тяжелом течении ВП, особенно у больных с нарушениями гемодинамики.

Conclusion

Thus, determination of the infusion and indications for prescription of sympathomimetic drugs on the basis of a comprehensive assessment of indicators GEDI, CI and SVRI results in an improved clinical outcome in patients with severe CAP and mechanical ventilation. This approach allows the pathogenetically reasonable prescription of sympathomimetic drugs, the increased demand of which becomes evident starting from the first days of intensive treatment and which allows to avoid the excessive volume load. TPTD is appropriate to be included in hemodynamic monitoring in severe CAP, especially in patients with impaired hemodynamics.

паратов на основании комплексной оценки показателей ИГКДО, СИ и ИОПСС результируется в улучшении клинических исходов у больных с тяжелой ВП, находящихся на ИВЛ. Такой подход позволяет патогенетически обоснованно назначать симпатомиметические препараты, повышенная потребность в которых регистрируется уже с первых суток интенсивного лечения и избегать чрезмерной волемической нагрузки. ТПТД целесообразно включать в гемодинамический мониторинг при тяжелом течении ВП, особенно у больных с нарушениями гемодинамики.

Литература

1. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Половников С.Г., Стец В.В., Варварин В.В. Ингаляционный тобрамицин в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>
2. Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>
3. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
4. 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>
5. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стрелковский Л.С. Пневмония. М.: МИА; 2006: 464.
7. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2012; 61 (6): 1–51. PMID: 24984457
8. Benson H., Akbarian M., Adler L.N., Abelman W.H. Hemodynamic effects of pneumonia. I. Normal and hypodynamic responses. *J. Clin. Invest.* 1970; 49 (4): 791–798. PMID: 5443179
9. Dremisov T., Clermont G., Kellum J.A., Kalassian K.G., Fine M.J., Angus D.C. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*. 2006; 129 (4): 968–978. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.968>. PMID: 16608946

References

1. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Polovnikov S.G., Stets V.V., Varvarin V.V. Ingalyatsionnyi tobramitsin v lechenii tyazhelykh nozokomialnykh pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled tobramycin in the treatment of severe nosocomial pneumonias. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-5>. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimizatsiya PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom, vyzvannym pryamyimi i nepryamyimi povrezhdayushchimi faktorami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>. [In Russ.]
3. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
4. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii tyazhelykh nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled antibiotics in the treatment of severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
5. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.B., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonkov M.I. Dinamika urovnya prokaltsetonina pri razviti nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazhelyi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>. [In Russ.]
6. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Strachunsky L.S. Pnevmoniya. [Pneumonia]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2006: 464. [In Russ.]

Pneumonia

10. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Ведение больных внебольничной пневмонией, «не отвечающих» на антибактериальную терапию. *Рос. мед. вестн.* 2010; 15 (1): 4–16.
11. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный Государственный медицинский университет; 2008: 241.
12. Кузьков В.В., Орлов М.М., Крючков Д.А., Суборов Е.В., Бьертнес Л.Я., Киров М.Ю. Оценка внесосудистой воды легких во время обширных торакальных вмешательств и в послеоперационном периоде. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (5): 31–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-31>
13. Ленкин А.И., Захаров В.И., Сметкин А.А., Ленкин П.И., Киров М.Ю. Взаимосвязь между церебральной оксигенацией и показателями гемодинамики и транспорта кислорода при хирургической коррекции комбинированных приобретенных пороков сердца. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 23–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-23>
14. Lim W., van der Eerden M., Laing R., Boersma W., Karalus N., Town G., Lewis S., Macfarlane J. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58 (5): 377–382. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>. PMID: 12728155
15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>. PMID: 11794169
16. Cordermans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., Malbrain M. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann. Intensive Care.* 2012; 2 (Suppl 1): S1. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>. PMID: 22873410
17. Durairaj L., Schmidt G. Fluid therapy in resuscitated sepsis less is more. *Chest.* 2008; 133 (1): 252–263. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1496>. PMID: 18187750
18. Сметкин А.А., Киров М.Ю. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии. *Общая реаниматология.* 2008; 4 (4): 86–90. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-86>
19. Jansen T.C., van Bommel J., Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10): 2827–2839. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a98899>. PMID: 19707124
7. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2012; 61 (6): 1–51. PMID: 24984457
8. Benson H., Akbarian M., Adler L.N., Abelman W.H. Hemodynamic effects of pneumonia. I. Normal and hypodynamic responses. *J. Clin. Invest.* 1970; 49 (4): 791–798. PMID: 5443179
9. Dremisov T., Clermont G., Kellum J.A., Kalassian K.G., Fine M.J., Angus D.C. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest.* 2006; 129 (4): 968–978. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.968>. PMID: 16608946
10. Sinopalknikov A.I., Zaitsev A.A. Vedenie bolnykh vnebolnichnoi pnevmonii, «ne otvechayushchikh» na antibakterialnyuyu terapiyu. [Management of patients with communityacquired pneumonia «non-responding» to antibacterial treatment]. *Rossiiskie Meditsinskie Vesti.* 2010; 15 (1): 4–16. [In Russ.]
11. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invazivnyi monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii i anesteziologii. [Invasive hemodynamic monitoring in the intensive care and anesthesiology]. Архангельск: Северный Государственный Медицинский Университет; 2008: 241. [In Russ.]
12. Kuzkov V.V., Orlov M.M., Kryuchkov D.A., Suborov E.V., Byertnes L.Ya., Kirov M.Yu. Otsenka vnesosudistoi vody legkikh vo vremya obshirnykh torakalnykh vmeshatelstv i v posleoperatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Estimation of extravascular lung water during and after extensive thoracic intervention. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (5): 31–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-31>. [In Russ.]
13. Lenkin A.I., Zakharov V.I., Smetkin A.A., Lenkin P.I., Kirov M.Yu. Vzaimosvyaz mezhdru tserebralnoi oksigenatsiei i pokazatelyami gemodinamiki i transporta kisloroda pri khirurgicheskoi korrektsii kombinirovannykh priobretennykh porokov serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Relationship between cerebral oxygenation and hemodynamic and oxygen transport parameters in surgery for acquired heart diseases. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (6): 23–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-23>. [In Russ.]
14. Lim W., van der Eerden M., Laing R., Boersma W., Karalus N., Town G., Lewis S., Macfarlane J. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58 (5): 377–382. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>. PMID: 12728155
15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>. PMID: 11794169
16. Cordermans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., Malbrain M. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann. Intensive Care.* 2012; 2 (Suppl 1): S1. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>. PMID: 22873410
17. Durairaj L., Schmidt G. Fluid therapy in resuscitated sepsis less is more. *Chest.* 2008; 133 (1): 252–263. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1496>. PMID: 18187750
18. Smetkin A.A., Kirov M.Yu. Monitoring venoznoi saturatsii v anesteziologii i intensivnoi terapii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Venous saturation monitoring in anesthesiology and intensive care. *General Reanimatology.*]. 2008; 4 (4): 86–90. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-86>. [In Russ.]
19. Jansen T.C., van Bommel J., Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10): 2827–2839. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a98899>. PMID: 19707124

Поступила 01.12.14

Submitted 01.12.14

МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИЗОИММУНИЗАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО РЕЗУС-ФАКТОРУ И АВО-СИСТЕМЕ

С. А. Перепелица^{1,2}, В. А. Сергунова¹, С. В. Алексеева³, О. Е. Гудкова¹

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

² Балтийский Федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия
236041, Калининград, ул. А. Невского, д. 14

³ ГБУЗ «Родильный дом Калининградской области №1», Калининград, Россия
236016, Калининград, ул. Клиническая, д. 81

Erythrocyte Morphology in Neonatal Rhesus Factor and ABO Isoimmunization

S. A. Perepelitsa^{1,2}, V. A. Sergunova¹, S. V. Alekseeva³, O. E. Gudkova¹

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

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

³ Maternity Hospital One of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia
81, Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016

Цель: исследование методом атомно-силовой микроскопии наноструктуры эритроцитов у новорожденных с изоиммунизацией по АВО-системе и резус-фактору. **Материал и методы.** В исследование включено 27 новорожденных, из них 13 детей с резус-сенситизацией и 14 — изоиммунизацией по АВО-системе. Течение беременности, осложнившейся резус-сенситизацией, характеризовалось появлением в крови титра RhD-антител и иммуноглобулинов (Ig) подкласса G: IgG1, IgG2, IgG3. Увеличение продукции IgG происходило к 34 неделям беременности, когда определились все подклассы в различных титрах. У новорожденных имело место несовпадение с матерью или по резус-фактору или по АВО-системе. В паре O(I)Rh-отрицательная мать — A(II) Rh-положительный ребенок проводилась дифференциальная диагностика изоиммунизации. Исследовались общий анализ, биохимические показатели крови, проводилось определение титра RhD-антител и иммуноглобулинов класса G, а у 11 новорожденных проводилось исследование эритроцитов в поле атомно-силового микроскопа (АСМ). Объектом исследования явились: остаточная пуповинная кровь (ОПК), центральная венозная кровь во время лечения новорожденных. **Результаты.** Комплексная терапия изоиммунизации новорожденного по резус-фактору или АВО-системе прекращает каскад иммунологических реакций, приводит к прекращению гемолиза эритроцитов, снижению билирубина, влияет на морфологический состав и макроструктуру мембран эритроцитов. Последствия перинатального воздействия на мембрану эритроцитов сохраняются в течение определенного времени и выходят за рамки раннего неонатального периода. **Ключевые слова:** наноструктура мембран, эритроциты, резус-конфликт, АВО-конфликт, новорожденные

Objective: to conduct an atomic force microscopy (AFM) study of the red blood cell nanostructure in neonatal infants with ABO and rhesus (Rh) isoimmunization. **Subjects and methods.** The investigation included 27 neonates, including 13 infants with Rh sensitization and 14 with ABO isoimmunization. The course of pregnancy complicated by Rh sensitization was characterized by the emergence of the blood titers of Rh D antibodies and immunoglobulin G (IgG) subclasses: IgG1, IgG2, and IgG3. IgG production increased at 34 weeks' gestation when all the subclasses were detectable in different titers. There was either Rh or ABO incompatibility between the newborns and their mothers. Differential diagnosis of isoimmunization was made in the pair of an O (I) Rh-negative mother and an A (II) Rh-positive baby. Complete blood count and blood biochemical indicators were estimated; Rh D and IgG antibody titers were determined; red blood cells from 11 neonatal infants were examined using an AFM. The investigation was performed with residual umbilical cord blood and central venous blood during neonatal treatment. **Results.** Combination therapy for neonatal Rh or ABO isoimmunization terminates a cascade of immunological responses and erythrocyte hemolysis, lowers bilirubin levels, but fails to influence the morphological composition and macrostructure of red blood cell membranes. The consequences of the perinatal effects on the red blood cell membrane persist for a certain time and are outside the early neonatal period. **Key words:** red blood cell membrane nanostructure, erythrocytes, rhesus incompatibility, ABO incompatibility, neonatal infants.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-25-34

Адрес для корреспонденции:

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru; SPerepelitsa@kantiana.ru

Correspondence to:

Perepelitsa Svetlana Aleksandrovna
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru; SPerepelitsa@kantiana.ru

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза и клиники гемолитической болезни плода (ГБП) и новорожденного (ГБН), в настоящее время проблема иммунологических отношений плода и материнского организма продолжает оставаться актуальной и требует поиска новых методов профилактики, диагностики и лечения [1, 2]. Одним из эффективных методов профилактики является введение антирезусного иммуноглобулина несенсибилизированным резус-отрицательным женщинам. В случае резус (Rh)-сенсибилизации введение антител анти — RhD Rh-отрицательным матерям препятствует их первичной сенсибилизации Rh — положительными эритроцитами плода вследствие элиминации антигена из крови матери. В развитых странах мира благодаря внедрению в клиническую практику введения антирезусного иммуноглобулина несенсибилизированным резус-отрицательным женщинам, удалось снизить количество женщин с резус — сенсибилизацией (Rh-сенсибилизацией) до 0,2–0,1%. В России количество Rh-сенсибилизированных женщин остается на уровне 1,2%, заболеваемость гемолитической болезнью по резус-фактору регистрируется у 0,6% новорожденных [1–3].

Наиболее иммуногенным среди всех эритроцитарных антигенов системы резус является антиген D, который в 80% случаев является причиной тяжелого течения ГБП и ГБН. Антигены ассоциированы с мембранными белками, экспрессированными на поверхности эритроцитов, они кодируются двумя сцепленными локусами — RhD и RhCcEe, которые на 92% являются гомологичными. Вследствие высокой иммуногенности в развитии заболевания играет роль антиген RhD. У лиц RhD-отрицательных локус RhD полностью отсутствует, а локус RhCcEe кодирует молекулу, экспрессирующую эпитопы RhC/c и RhE/e. Резус-конфликт развивается в тех случаях, когда мать сенсибилирована антигенами эритроцитов плода, у нее вырабатываются IgG -антитела к этим антигенам. Антитела способны проникать через плаценту и реагировать с эритроцитами плода, вызывая их повреждение. Вероятность появления антител у матери зависит от различных факторов: фенотипа плода, иммуногенности эритроцитарного антигена, объема трансплацентарного кровотока, а также от иммунологической способности матери к выработке антител.

Основное значение в развитии ГБП и ГБН имеют антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса G (IgG), которые связываются с антигеном эритроцитов, образуя комплекс, распознающийся Fc-рецепторами эффекторных клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Клетки РЭС посредством фагоцитоза лизируют эритроциты плода. Этот гемолитический процесс зависит от типа субклассов IgG. Все четыре субкласса IgG активно переносятся к плоду и увеличивают уровень материнских антител в кровотоке плода. Однако IgG1 и IgG3 намного легче взаимодействуют с Fc-рецепторами клеток, чем IgG2 и IgG4. Поэтому диагностическое значение имеют только IgG1 и IgG3 [2–7].

Introduction

Despite the successes in the study of pathogenesis and clinic of hemolytic disease of a fetus and newborn the studies of immunological interaction of the fetus and the mother remains actual that challenge prevention, diagnostics and treatment strategies [1, 2].

One effective method to prevent the isoimmunisation is to inject Rh immunoglobulin to unsensitized Rh-negative women. In case of rhesus (Rh)-sensitization the administration of anti — RhD by Rh-negative mothers prevents their primary sensitization by the Rh — positive RBCs of the fetus due to the elimination of the antigen from mother's blood. In developed countries they succeeded to reduce the number of women with Rh sensitization to 0,2-0,1% due to the introduction of Rh immunoglobulin into clinical practice

In Russia the number of women with Rh-sensitisation remains as high as 1.2%, the hemolytic disease occurs in 0.6% of newborns [1–3].

The Rh-antigen D is the most immunogenic of all the RBC antigens. It is responsible for 80% cases of hemolytic disease of fetus and newborn. The antigens are associated with membrane proteins that are expressed on RBC surface. They are encoded by two linked loci — RhD and RhCcEe, 92% of which are homologous. Due to the high immunogenicity the RhD antigen is of most important for the development of the disease.

In RhD negative individuals the product of RhD locus is completely absent, and the RhCcEe locus encodes a molecule expressing RhC/s and RhE/E epitopes. Rhesus- incompatibility occurs, when the mother is sensitized to the RBC antigens of fetus RBC and the production of anti-RBC IgG antibodies is becoming possible. The antibodies are capable of crossing through the placenta and interact with RBCs of the fetus that causes the damage of the latter. The probability of appearance of antibodies in mother's body depends on various factors: the phenotype of the fetus, immunogenicity of RBC antigen, volume of transplacental blood flow, immunological ability of the mother to produce antibodies.

The IgG, which binds to RBC antigen forming a complex recognized by the Fc-receptors on effector cells of the reticulo-endothelial system (RES), is of primary importance. The RES cells destroy RBCs of fetus by phagocytosis. This process depends on the type of IgG subclasses. All four IgG subclass are actively transferred to the fetus and increase the level of maternal antibodies in the fetus blood. However, IgG1 and IgG3 are much easier interact with Fc-cell receptors than IgG2 and IgG4. Therefore, only the level of IgG1 and IgG3 have the diagnostic value [2–7].

The isoimmunization of newborn occurs due to other blood group antigens, for example Kell, but it results in low frequency (9%) and decreased antigenicity [5, 6, 8].

The ABO system antigens are strong immunogens and the production of anti-ABO antibodies is probable. The epitopes of ABO antigens are not only localized on

Изоиммунизация новорожденного может быть обусловлена и другими антигенами группы крови. Вторым по частоте антигеном является антиген Kell, но он имеет низкую частоту встречаемости в популяции (9%) и менее выраженную антигенность [5, 6, 8].

Антигены ABO — системы представляют собой сильные иммуногены, и продукция антител к ним наиболее вероятна. Эпитопы антигенов ABO — системы находятся не только на эритроцитах, но и на других клетках и локализованы в углеводных компонентах гликопротеинов. У большинства людей антитела к аллогенным антигенам вырабатываются без предварительной сенсибилизации чужеродными эритроцитами. Эта сенсибилизация возможна при контакте с идентичными эпитопами. Антитела к антигенам ABO-системы принадлежат к IgM, которые не проникают через плацентарный барьер, поэтому не происходит внутриутробной сенсибилизации [6, 9].

В настоящее время существуют неинвазивные методы лечения беременных с изоиммунизацией — десенсибилизирующая терапия другими антигенами, лимфоцитоиммуно-терапия и другие методы, направленные на лечение гипоксии, уменьшение проницаемости плаценты, но они не являются патогенетически обоснованными и достаточно эффективными [10, 11].

Гемолитическая болезнь новорожденного характеризуется гипербилирубинемией, которая обусловлена изменением структуры эритроцитов и их гемолизом. Высокая гипербилирубинемия способствует развитию ядерной желтухи и токсической энцефалопатии, вызывает необратимое повреждение центральной нервной системы, приводящие к инвалидности [2, 3, 12, 13]. Исследование мембран эритроцитов позволяет оценить их морфофункциональное состояние [14].

Цель работы — исследование методом атомной силовой микроскопии наноструктуры мембран эритроцитов у новорожденных с изоиммунизацией по ABO-системе и резус-фактору.

Материал и методы

В исследование включено 26 матерей и 27 новорожденных (одна бихориальная биамниотическая двойня), из них 13 детей с резус-сенсибилизацией и 14 — изоиммунизацией по ABO-системе.

Средний возраст матерей составил $30,3 \pm 5,7$ г. Течение беременности, осложнившейся резус-сенсибилизацией, характеризовалось появлением в крови титра RhD-антител и IgG: IgG1, IgG2, IgG3 (табл. 1). Как правило, сначала появлялся титр RhD — антител, а затем IgG. Титр RhD-антител определялся в крови 10 (38,4%) матерей, из них в 5-и (19,2%) случаях выявлено появление антител с 16 недель беременности. Наиболее раннее появление IgG отмечено в 25 недель беременности, определялись IgG1 в титре 1:100 и IgG3 в титре 1:10. В 3-х (11,5%) случаях имело место сочетание титра антител и всех Ig классов G1, G2 и G3 в различных титрах. Увеличение продукции IgG происходило к 34 неделям беременности, когда определились подклассы IgG в различных титрах.

Общая характеристика новорожденных представлена в табл. 2. Большинство новорожденных родилось доношенными, 18% детей родились в сроке гестации 35–36 недель. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах составляла $7,8 \pm 0,5$ и $8,2 \pm 0,7$

RBCs. They can be found on other cells and in carbohydrate components of glycoproteins. Most people have antibodies to allogeneic antigens without prior sensitization by foreign RBCs. This kind of sensitization is possible in case of contact with identical epitopes. Antibodies to the antigens of ABO system belong to IgM, which do not cross the placental barrier, therefore no intrauterine sensitization occurs [6, 9].

Currently, there are non-invasive methods to treat pregnant women with isoimmunization. They include desensitizing therapy by other antigens, therapy by lymphocytes and other methods to treat hypoxia and reduce permeability of placenta. However, they are not pathogenetically justified and clinically effective [10, 11].

Hemolytic disease of the newborns is characterized by hyperbilirubinemia, which occurs due to alterations of RBC structure and hemolysis. High bilirubin level causes bilirubin-induced brain dysfunction — kernicterus and toxic encephalopathy, which cause irreversible damage of CNS and disability [2, 3, 12, 13]. The investigation of erythrocyte membranes allows to evaluate morpho-functional patterns of the cells [14].

The objective of the study: to reveal the RBC membrane nanostructure of neonates following ABO/Rh isoimmunization.

Materials and Methods

The study included 26 mothers and 27 infants (one case of bichorionic biamniotic twins), including 13 children with Rh-sensitization and 14 with ABO isoimmunization. The mean age of the mothers was 30.3 ± 5.7 G. The pregnancy complicated by rhesus sensitization was characterized by the appearance RhD antibodies and IgG: IgG1, IgG2, IgG3 in blood (table.1). As a rule, RhD antibodies appeared first and then appeared IgG. The titer of RhD antibodies was determined in blood of 10 (38.4%) mothers. In 5 (19.2%) cases the antibodies appeared first on week 16 of the pregnancy. The earliest appearance of IgG was observed on the 25 week of gestation. IgG1 was determined in a titre of 1:100 and IgG3 in a titer of 1:10. In 3 (11.5%) cases there was a combination of antibody titers and all Ig classes G1, G2 and G3 in various titers. The increase of IgG production occurred by the 34th week of gestation, when IgG was determined in different titers.

The general parameters of the newborns are presented in table 2. Most of the newborns were in-term, 18% of newborns were born at gestational age of 35–36 weeks. The first and the fifth minute Apgar scale score were 7.8 ± 0.5 and 8.2 ± 0.7 , respectively; there were no signs of acute intrapartum hypoxia. All the newborns had either Rh or ABO incompatibility with their mothers. In a pair of O(I)Rh-negative mother and A(II) Rh-positive newborn isoimmunization was diagnosed. The study of RBCs of 11 newborns was performed by the atomic force microscopy (AFM).

Paying attention to the clinical history of mothers, Rh and ABO incompatibility of the mothers and the infants, the results of clinical and laboratory analysis, all the newborns were transferred to the intensive care unit for treatment.

The residual umbilical cord blood (RUCB) of 14 full-term newborns with favorable course of pregnancy and urgent delivery was used to obtain normal RBCs for the AFM-aided observation. The mean gestational age of the newborns was 39.4 ± 0.5 weeks, their mean body weight at birth was 3131.7 ± 588.8 g, the first minute Apgar score was 8 ± 0.4 points.

All study parameters were compared in two groups at birth. Later, the comparison was performed in the study group with the same parameters before the treatment.

Critical Illness in Newborns

Таблица 1. Титр резус-антител и иммуноглобулинов классов G1, G2 и G3 во время беременности, Me [range].
Table 1. Titer of rhesus-specific IgG1, IgG2 and IgG3 during pregnancy.

Gestational age	The titers of Rh antibodies	Median titer				
		Ig G1	Ig G1	Ig G2	Ig G3	Ig G3
16 weeks	1:8 [1:4–1:32]					
20–22 weeks	1:16 [1:2–1:128]					
25 weeks		1:100			1:10	
26 weeks	1:16 [1:8–1:64]					
27 weeks			1:10			
28 weeks	1:16 [1:2–1:64]					
30 weeks	1:48 [1:2–1:256]		1:10			
32 weeks						1:100
34 weeks	1:16 [1:2–1:64]	1:100	1:10		1:10	1:100
35 weeks		1:100		1:100		1:100
36 weeks	1:16 [1:2–1:128]			1:100		

Note (примечание): Gestational age — срок гестации; Median titer — медиана титра; the titers of Rh antibodies (Me and range) — титр Rh-антител (медиана и разброс); weeks — недели.

Таблица 2. Общая характеристика новорожденных (n=27; M±σ).
Table 2. The main parameters of the newborns (n=27; M±σ).

Parameters	Values of parameters
Gestational age, weeks	38,2±1,6
Body weight, grams	3190±440
The 1 st minute Apgar scale score, points	7,8±0,5
The 5 th minute Apgar scale score, points	8,2±0,7
The pairs of groups mother-newborn	
O(I)Rh-positive-A(II)	8 (29,6%)
O(I)Rh-positive-B(III)	5 (18,5%)
O(I)Rh-negative-A(II) Rh-positiva	2 (7,4%)
Rh-negative-Rh-positive	12 (44,4%)

Note (примечание): Parameters — показатели; Values of parameters — значение показателей; Gestational age, weeks — срок гестации, недели; Body weight, grams — масса тела, гр; the 1st minute Apgar scale score, points — оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, балл; the 5th minute Apgar scale score, points — оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, балл; the pairs of groups mother-newborn — пары групповой принадлежности мать-ребенок: O(I)Rh-positive-A(II) — O(I)Rh-положительный-A(II); O(I)Rh-positive-B(III) — O(I)Rh-положительный-B(III); O(I)Rh-negative-A(II) Rh-positive — O(I)Rh-отрицательный-A(II) Rh-положительный; Rh-negative-Rh-positive — Rh-отрицательный — Rh-положительный.

балла, т. е. признаков острой интранатальной гипоксии не было. У новорожденных имело место несовпадение с матерью или по резус-фактору, или по ABO-системе. В паре O(I)Rh-отрицательная мать — A(II) Rh-положительный ребенок проводилась дифференциальная диагностика изоиммунизации. Исследование морфологии эритроцитов в поле атомного силового микроскопа (АСМ) проведено у 11 новорожденных.

Учитывая анамнез матерей, несовпадающие резус-факторы и группу крови матери и ребенка, клинико-лабораторную картину, новорожденные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения лечения.

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

При рождении сравнивали исследуемые показатели между группами, в дальнейшем в группе исследования сравнение проводилось с аналогичными показателями до начала лечения.

В работе использовались следующие методы:

1. Исследование эритроцитов новорожденных в поле атомно-силового микроскопа (АСМ). Объектом исследования явились: остаточная пуповинная кровь (ОПК) новорожденных, центральная венозная кровь. Изображение эритроцитов получали с помощью атомного силового микроскопа «NTEGR Aprima» (NT-MDT, Россия)) в полуконтактном режиме. В

The following methods were used:

1. The study of newborns RBCs was performed in the field of AFM. The objects of the study were residual umbilical blood and central venous blood of newborns. The picture of erythrocytes was received using the atomic force microscope «NTEGRA prima» (NT-MDT, Russia) in semi-contact mode. Cantilevers NSG01-A were used as probes. The numbers of scan dots were 512 and 1024, the area of the scan was 100 sq. microns (10x10 microns). Detailed methodology for the analysis of nanostructures described in previously published studies [14,15].

2. The determination of RBCs, hemoglobin, and parameters:

A. The mean RBC volume was calculated according to the formula:

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

B. The mean hemoglobin amount in RBCs:

$$\text{MCH (pg)} = \text{Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Erythrocyte count} (*10^{12} \text{ l}^{-1})$$

C. The mean hemoglobin concentration in RBCs:

$$\text{MCHC (g dl}^{-1}\text{)} = \text{Hemoglobin (g dl}^{-1}\text{)} / \text{Hematocrit (11}^{-1}\text{)}$$

D. The width of the RBC by volume — RDW distribution, which includes two parameters: the percentage deviation of RBC volume from the mean one in the population — RSW-CV (%) = (SD*100%)/MCV, SD is the standard deviation of RBC volume from the mean one; the relative width of RSC distribution by volume — RDW-SD.

The study was conducted using the analyzer «Hemolux 19™» (China) on 1, 3, and 7 days after the birth.

3. Photometric blood test for bilirubin was performed with 2,4-dichloraniline (DHA) using the analyzer «Sapphire 400», Japan.

Таблица 3. Лабораторные показатели у новорожденных ($n=27$; $M \pm \sigma$)Table 3. Laboratory parameters of the newborns ($n=27$; $M \pm \sigma$)

Parameters	Values of parameters on the stages of the study			P
	At birth	2–3 days after birth	5–7 days after birth	
RBCs, $10^{12}/l$	3,46±0,8	4,6±0,8	4,4±0,8	
Hemoglobin, g/l	175±30,6	165,4±34,7	157,6±31,9*	0,04
Reticulocytes, %	7,3±2,3	6,5±4,3	2,8±2,8*	0,000001
MCV	98,6±21	97,1±13	95,4±11,5	
MCH	38,2±2,6	39,3±14,5	36,1±3,2*	0,01
MCHC	377,5±46,2	370,6±50,1	366±88,1	
RDW-CV	15,8±1	15,5±0,8	15,4±1	
RDW-SD	55±4,9	51,6±3,4	50,3±4,4*	0,006

Note (примечание): Parameters — показатели; Values of parameters on the stages of the study — значения показателей на этапах исследования; RBCs (red blood cells), $10^{12}/l$ — эритроциты, $10^{12}/l$; hemoglobin, g/l — гемоглобин, г/л; reticulocytes, % — ретикулоциты, %; MCV (mean cell volume) — средний объем эритроцитов; MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (hemoglobin concentration in a given volume of packed erythrocytes — средняя концентрация гемоглобина в данном объеме осадка эритроцитов; RDW-CV (coefficient of variability of red blood cell distribution) — процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции; RDW-SD (red blood cell distribution with standard deviation) — относительная ширина распределения эритроцитов по объему; * $P < 0,01$ — if compared with the parameters at birth — при сравнении с параметрами при рождении.

качестве зондов использовали кантилеверы NSG01-A. Число точек сканирования 512 и 1024, поля сканирования 100×100 мкм, 10×10 мкм. Подробная методика анализа наноструктуры изложена в ранее опубликованных работах [16–18].

2. Определение эритроцитов, гемоглобина, а также показателей:

А. Средний объем эритроцитов (MCV) рассчитывался по формуле:

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

В. Среднее содержание гемоглобина в эритроците:

MCH (pg) = Hemoglobin (g dl^{-1}) / Erythrocyte count ($*10^{12} l^{-1}$)

С. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците:

MCHC (g dl^{-1}) = Hemoglobin (g dl^{-1}) / Hematocrit (11°)

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

Исследование проводилось на анализаторе «Hemolux 19™» (Китай) в 1-е, 3-и, 7-е сутки постнатального возраста.

3. Исследование крови на билирубин с помощью фотометрического теста с 2,4-дихлоранилином (ДХА) на анализаторе «Sapphire 400», Япония.

4. Для определения группы крови по системе ABO использовались эритрогест™-моноклональные антитела анти-A, анти-B, анти-AB.

5. Для определения резус-принадлежности использовался цоликлон анти-D IgM моноклональный реагент.

6. Определение количественного содержания антител, или титра RhD-антител, в крови матери во время беременности осуществлялось с помощью тест-эритроцитов ID-Diacell, иммуноглобулинов класса G с помощью набора DAT IgG1/G3.

7. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной программы Origin 6.1., которая входит в состав Microsoft Office (USA). Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изоиммунизация новорожденных по резус-фактору или ABO-системе имеет общие клинические и лабораторные симптомы: иктеричность кожных покровов, обусловленная гипербилирубинемией с неконъюгированным билирубином, гемолитическая анемия и рети-

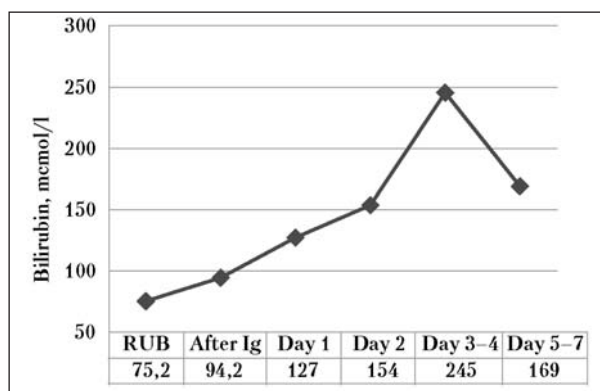


Рис. 1. Динамика билирубина и его почасового прироста в процессе лечения новорожденных.

Fig. 1. The dynamics of bilirubin level and its increase per hour within the period of treatment of the newborns.

Note (примечание): RUB (residual umbilical cord blood) — остаточная пуповинная кровь; after Ig — после введения Ig; day — день.

4. In order to determine the blood group by ABO system erythrotest — monoclonal antibodies anti-a and anti-b, anti-AB was used.

5. To determine the Rh — factor zolicon anti-D IgM monoclonal reagent was used.

6. The determination of RhD antibodies titer in the mother's blood during pregnancy was performed using the test RBCs ID-Diacell of immunoglobulin G and a set of DAT IgG1/G3.

7. The statistical processing of the data was carried out using the standard program of Origin 6.1 (Microsoft Office, USA). The significance of differences was estimated by the factor analysis of variance (One-way ANOVA). The difference was considered to be significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The ABO and rhesus isoimmunization of neonates has overall clinical and laboratory symptoms: icteric skin caused by hyperbilirubinemia with unconjugated bilirubin, hemolytic anemia and reticulocytosis of varying severity.

The skin of all the newborns was subicteric, the level of total bilirubin was elevated in residual umbilical cord blood ($75.1 \pm 15 \mu\text{mol/l}$), the peripheral blood was charac-

Critical Illness in Newborns

Таблица 4. Методы лечения новорожденных с изоиммунизацией ($n=27$).Table 4. The methods of isoimmunisation treatment of the newborns ($n=27$).

Parameters	Values of parameters
Phototherapy, n (%) patients	27 (100%)
Intravenous immunoglobulines, n (%) patients	17 (63%)
Repeated administration of intravenous immunoglobulines, n (%) patients	6 (22.2%)
The operation of ex-change blood transfusion, n (%) patients	2 (7.4%)
Hemotransfusion	1 (3.7%)
Intravenous administration of immunoglobulines №1, hours	3.9 ± 2.3
Intravenous administration of immunoglobulines №2, hours	16.5 ± 3
The dosage of intravenous immunoglobulines, mg/kg	1000 ± 72.9

Note (примечание): Parameters — показатели; values of parameters — значения показателей; phototherapy — фототерапия; Intravenous immunoglobulines — внутривенное введение иммуноглобулинов; repeated introduction of intravenous immunoglobulines — повторное внутривенное введение иммуноглобулинов; the operation of ex-change blood transfusion — операция заменного переливания крови; hemotransfusion — гемотрансфузия; intravenous administration of immunoglobulines №1, hours — введение внутривенных иммуноглобулинов №1, часы; if intravenous administration of immunoglobulines №2, hours — внутривенное введение иммуноглобулинов №2, часы; the dosage of immunoglobulines, mg/kg — доза иммуноглобулинов, мг/кг.

кулоцитоз различной степени выраженности. При рождении у детей отмечалась субиктеричность кожных покровов, в остаточной пуповинной крови (ОПК) был повышен общий билирубин до 75.1 ± 15 мкмоль/л, в периферической крови характерны анемия, ретикулоцитоз, отражающие функциональное состояние костного мозга в перинатальный период (табл. 3). Также у новорожденных определялись ядерные формы эритроцитов-нормобласты, медиана нормобластоза составила 15:100 клеток [1:100–156:100], что свидетельствует о перенесенной внутриутробной гипоксии плода.

В первые сутки лечения определились два показателя: общий билирубин в крови и его почасовой прирост (ППБ). В дальнейшем, при оценке эффективности лечения оценивалась только величина общего билирубина, т.к. показатель ППБ становится неинформативным. Динамика билирубина представлена на рис. 1. На графике видно, что в результате проводимой терапии ППБ был минимальным. Дальнейшее изменение билирубина соответствовало физиологическим значениям.

Основная цель терапии — прекращение гемолиза эритроцитов и снижение билирубина в крови. В зависимости от уровня билирубина при рождении новорожденным назначалось лечение: фототерапия, инфузия внутривенных иммуноглобулинов или операция заменного переливания крови (ОЗПК) (табл. 4). В нашем исследовании исходно все дети получали непрерывную фототерапию. В 17-ти случаях (63%) фототерапия сочеталась с введением внутривенных иммуноглобулинов для блокады Fc-рецепторов клеток ретикуло-эндотелиальной системы и прекращения гемолиза эритроцитов [2, 3]. Доза внутривенных иммуноглобулинов составляла 1000 мг/кг, первая инфузия проводилась через 3.9 ± 2.3 часа после рождения. Через 16.5 ± 3 часов после рождения у 22,2% новорожденных, лечившихся внутривенными иммуноглобулинами, в связи с высоким риском тяжелого течения заболевания (высокие исходные показатели гипербилирубинемии, неблагоприятное течение беременности, обусловленное резус-сенсибилизацией) проводилось повторное их введение.

Для 2-х (7,4%) новорожденных при рождении была характерна иктеричность кожных покровов, лаборатор-

теризована анемия, ретикулоцитоз, which reflects the functional state of the bone marrow in the perinatal period (PL.3). Normoblasts were also observed in the blood of neonates. The median of normoblasts was 15:100 cells [1:100–156:100], which evidenced of a previous fetal hypoxia.

On the first day of treatment the levels of total bilirubin in blood and their rate increases per hour were determined. Later, when assessing the effectiveness of treatment, only the assessment of a total bilirubin was performed because the assessment of its increase per hour was not informative. The dynamics of bilirubin is presented in Fig. 1. The graph shows that the increase of bilirubin level per hour was minimal as a result of the therapy. Later, the changes of bilirubin corresponded to physiological values.

The main goal of the therapy was the cessation of RBC hemolysis and decrease of bilirubin level in blood. The methods of treatment were performed in accordance with the level of bilirubin at birth: phototherapy, intravenous infusion of immunoglobulins or operation of blood transfusion (Fig. 4). All the neonates included in our study received a continuous phototherapy. In 17 cases (63%) phototherapy was combined with the intravenous administration of immunoglobulin in order to block Fc-receptors of the reticulo-endothelial system cells and to stop the RBC hemolysis [2, 3]. The dose of intravenous immunoglobulins was 1000 mg/kg, the first infusion was performed 3.9 ± 2.3 hours after birth. The immunoglobulins were injected repeatedly 16.5 ± 3 hours after birth in 22.2% of cases due to the high risk of severe illness (high baseline rates of bilirubin level, complicated pregnancy due to Rh-sensitization).

2 (7.4%) infants were characterized by icteric skin and laboratory signs of jaundice — anemic form of rhesus incompatibility; bilirubin level in their blood was 110 $\mu\text{mol/l}$, RBCs — $2.48 \cdot 10^{12}/\text{l}$. It was an absolute indication for blood transfusion. The operation was carried out in standard mode.

Excessive RBC hemolysis is the main cause of the disease, that is why it is important to assess the morphological composition and the nanostructure of RBC mem-

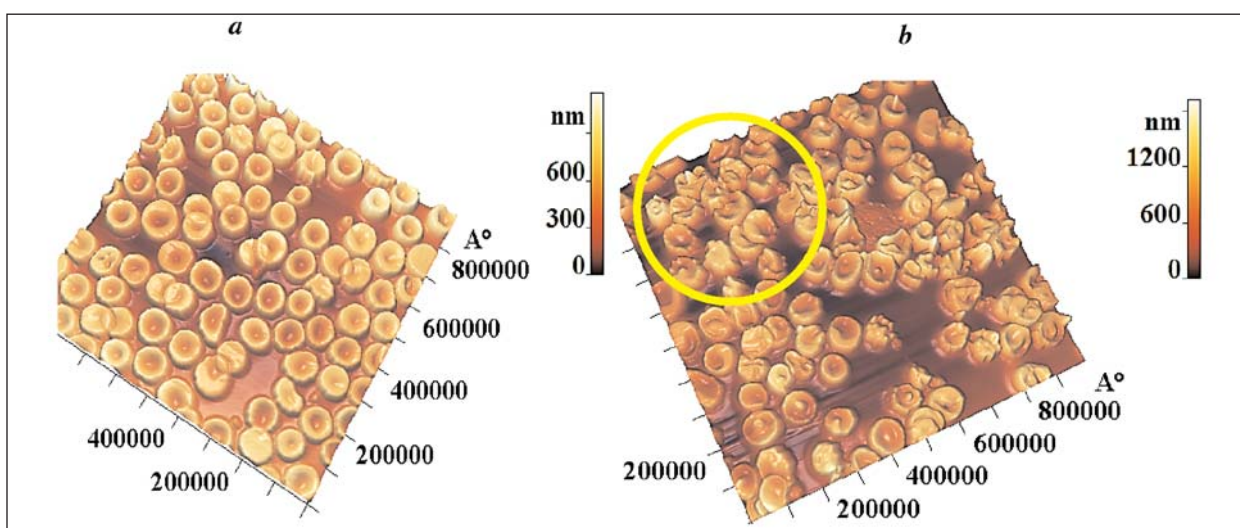


Рис. 2. Полиформизм эритроцитов в остаточной пуповинной крови у новорожденного с резус-конфликтом (а). Участок деструкции эритроцитов при резус-конфликте (b). Изображение в поле атомно-силового микроскопа, формат 3D, поле 100×100 мкм.
Fig. 2. Polymorphism of red blood cells (RBCs) in residual umbilical cord blood of a newborn with a rhesus-incompatibility (a). The plot of RBCs destruction in case of Rh-incompatibility (b). A 3-D picture in the atomic force microscopy field of 100×100 μm.

ные признаки желтушно — анемической формы резус-конфликта: билирубин ОПК 110 мкмоль/л, эритроциты — $2,48 \cdot 10^{12}$ /л, что явилось абсолютным показанием для проведения операции заменного переливания крови (ОЗПК). Операция проводилась в стандартном режиме.

Избыточный гемолиз эритроцитов является основной причиной заболевания, поэтому важно оценить морфологический состав и наноструктуру мембран эритроцитов. В норме перинатальный эритропоэз имеет индивидуальные особенности, проявляющиеся планцитозом, наличием клеток неправильной формы, неонатальные эритроциты имеют больший средний объем эритроцитов, содержание гемоглобина в них повышено [18]. В наших работах ранее показано, что в ОПК здоровых доношенных новорожденных циркулируют 85% планоцитов и 15% трансформированных эритроцитов. При анализе наноструктуры мембраны эритроцитов получены индивидуальные количественные данные высот и периодов порядков. Высота 1-го порядка (h_1) составляла $1,24 \pm 0,3$ нм., 2-го порядка (h_2) — $0,8 \pm 0,3$ нм., 3-го порядка (h_3) — $0,17 \pm 0,04$ нм, что принято в исследовании за исходную величину [15].

При резус-иммунизации, сопровождающейся ранним появлением титра антител и IgG во время беременности, в ОПК новорожденных выявлены полиморфизм эритроцитов (рис. 2, а) и участки их деструкции (рис. 2, b). При исследовании морфологии эритроцитов выявлено, что, независимо от этиологического фактора изоиммунизации определяется полиморфизм клеток. В ранние сроки развития заболевания основными формами являются планоциты, стоматоциты и эхиноциты, а также переходные формы клеток. Планоциты визуализировались у 72,7% детей, средняя величина планцитоза составила $54,6 \pm 28\%$ клеток. Стоматоциты выявлялись у всех новорожденных, но количество их варьировало от 18% до 100%. Абсолютный стоматоцитоз выявлен у недоношенного

branes. Normal perinatal erythropoiesis has individual features which include pleocytosis, the presence of cells of irregular shape. RBCs of neonates have a higher mean volume and hemoglobin contents [16]. Our previous works show that there are 85% of planocytes and 15% of transformed cells in the blood of healthy in-term newborns.

Analysing the RBC nanostructure, the individual quantitative data (heights and the periods of the orders) were obtained. The height of the first order (h_1) was 1.24 ± 0.3 nm, the height of the second order (h_2) was 0.8 ± 0.3 nm, the height of the third order (h_3) was 0.17 ± 0.04 nm, which were considered to be the initial parameters in the study [14].

RBC polymorphism (Fig. 2, a) and plots RBC membrane destruction (Fig. 2, b) were observed in case of rhesus immunization accompanied by early appearance of antibody titers and IgG. The RBCs were found to be polymorphous regardless of the etiological factor of isoimmunization.

Planocytes, stomatocytes, echinocytes and cell of transitional shape were the major forms of RBCs in the early period of the disease. Planocytes were visualized in 72.7% of the newborns. The mean planocytosis reached $54.6 \pm 28\%$ of cells. Stomatocytes were observed in all the newborns, but their number varied from 18% to 100%. Absolute stomatocytes was revealed in a premature infant, born from a mother with early titre of RhD antibodies and IgG3 in the titer of 1:100, IgG1 in titer of 1:10 in the 34th week of gestation. Echinocytes were typical for 45.5% of all the newborns with isoimmunization. The RBC morphology in neonates with isoimmunization at birth was variable and depended on many factors. Isoimmunization was associated with the appearance of defects on the surface of RBC membrane (Fig. 3).

Analyzing the nanostructure of RBC membranes, we found that the height of the first order (h_1) underwent the greatest changes. Its value was significantly higher than in healthy newborns ($P < 0.05$).

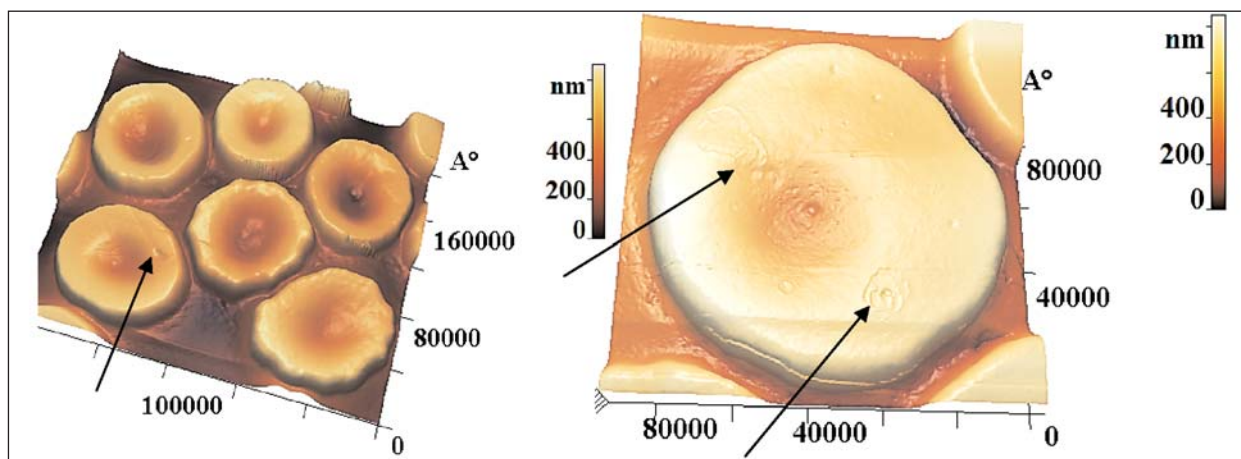


Рис. 3. На поверхности мембраны эритроцитов наблюдаются локальные топологические дефекты. Остаточная пуповинная кровь новорожденного с резус-конфликтом. Изображение в поле атомно-силового микроскопа, формат 3D, поле 100×100 мкм и 10×10 мкм.

Fig. 3. There local defects topological defects on the surface of red blood cells membranes. Residua residual umbilical cord blood. 3-D picture in the atomic force microscopy field of 100×100 μm and 10×10 μm .

ребенка, рожденного от матери с ранним титром RhD-антител и появлением в 34 недели беременности IgG3 в титре 1:100 и IgG1 в титре 1:10. Эхиноциты характерны для 45,5% детей с изоиммунизацией. Морфология эритроцитов при рождении у новорожденных с изоиммунизацией вариабельная и зависит от многих факторов: на величину стоматоцитоза влияет уровень билирубина в ОПК. Для изоиммунизации характерно появление дефектов на поверхности мембраны эритроцитов (рис. 3).

При анализе наноструктуры мембран эритроцитов выявлено, что при рождении у новорожденных с резус-конфликтом наибольшим изменениям подвержена высота первого порядка (h_1), ее величина достоверно превышала аналогичный показатель здоровых новорожденных ($p < 0,05$).

Выявлены корреляционные связи:

- обратная сильная связь содержания билирубина в крови и высотой h_1 мембраны эритроцитов ($r = -0,8$; $p = 0,007$);
- прямая сильная связь количества ретикулоцитов и высотой h_3 мембраны эритроцитов ($r = 0,8$; $p = 0,01$).

То есть на наноструктуру мембран эритроцитов влияют уровень билирубина и ретикулоцитоз, отражающие тяжесть течения заболевания. Максимальное увеличение высоты h_1 происходило на 2-е сутки жизни. Высоты второго (h_2) и третьего (h_3) порядков достоверно не отличались от детей группы сравнения ($p > 0,05$), т.е. спектринный матрикс и структурное состояние белков эритроцитов были стабильными (рис. 4). Таким образом, изоиммунизация новорожденного характеризуется внутриутробным пойкилоцитозом эритроцитов и нарушением макроструктуры мембран на уровне h_1 .

После введения внутривенных иммуноглобулинов происходит нормализация состава эритроцитов, исчезают топологические дефекты на поверхности мембраны (рис. 5).

Течение заболевания характеризовалось нормализацией уровня билирубина, достоверным уменьшением

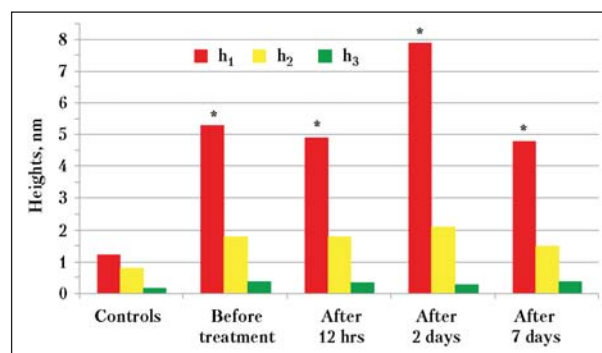


Рис. 4. Гистограммы высот h_1 , h_2 , h_3 мембраны эритроцитов в различные периоды исследования при изоиммунизации новорожденных.

Fig. 4. Histograms of heights h_1 , h_2 , h_3 of red blood cells in different periods of the study in case of isoimmunisation of the newborns.

Note (примечание). Controls — контроли; after — через; before treatment — до лечения; hrs (hours) — часы; days — дни.

The following correlation links were found:

- a strong negative correlation between bilirubin level in blood and the height h_1 ($r = -0,8$; $P = 0,007$);
- a strong positive correlation between the number of reticulocytes and the height parameter h_3 ($r = 0,8$; $P = 0,01$).

Therefore, the RBC nanostructure is affected by bilirubin level and reticulocytosis, which reflects the severity of the disease. The maximum increase in height h_1 occurred on the 2nd day of life. The height parameters h_2 and h_3 did not differ significantly from the ones of the comparison group ($P > 0,05$), i.e. spectrin matrix and the structural state of RBC proteins were stable (Fig. 4). Thus, isoimmunization of newborns is characterized by intrauterine poikilocytosis of RBCs and the violation of RBC membrane macrostructure at the level of h_1 .

After intravenous administration of immunoglobulins, the normalization of RBC structure occurs, topological defects on the membranes disappear (Fig. 5). Clinical course of the disease was characterized by normalization of bilirubin level, reliable decrease of reticulocytosis and hemoglobin level, the mean hemoglobin concentration in

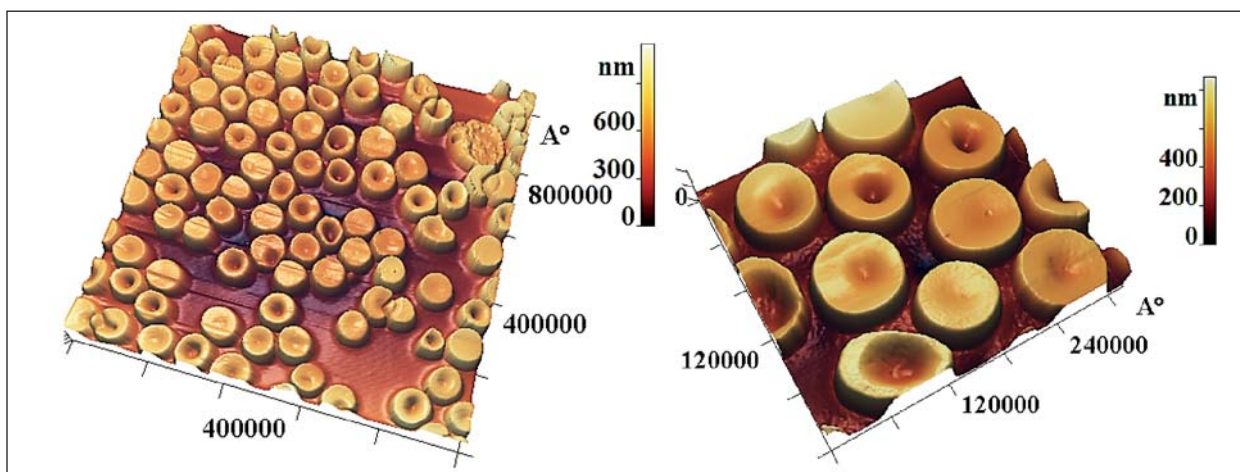


Рис. 5. Нормализация состава эритроцитов и исчезновение дефектов на поверхности мембраны после введения иммуноглобулинов. Изображение в поле атомно-силового микроскопа, формат 3D, поле 100×100 мкм.

Fig. 5. Red blood cells composition and disappearance of the defects on the surface of red blood cells membranes after the administration of immunoglobulins. 3D picture in the atomic force microscopy field of 100×100 μm .

ретикулоцитоза, снижением к 5–7 суткам жизни уровня гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците, а также относительной ширины распределения эритроцитов по объему ($p < 0,05$). Состояние наноструктуры мембран эритроцитов изменилось, произошло снижение высоты h_1 , но ее величина была достоверно выше по сравнению с группой контроля и аналогичным показателем до начала лечения ($p < 0,05$). Внутренняя, цитоплазматическая, поверхность устойчива к токсическому влиянию билирубина и других факторов, т.к. высоты h_2 и h_3 мембраны эритроцитов при рождении соответствовали аналогичным высотам здоровых новорожденных. В течение всего времени исследования отмечались незначительные изменения высот h_2 и h_3 мембраны эритроцитов, но достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 4).

Комплексная терапия изоиммунизации новорожденного по резус-фактору или АВО-системе прекращает каскад иммунологических реакций, приводит к прекращению гемолиза эритроцитов, снижению билирубина, влияет на морфологический состав и макроструктуру мембран эритроцитов. Последствия перинатального воздействия на мембрану эритроцитов сохраняются в течение определенного времени и выходят за рамки раннего неонатального периода.

Выводы

1. Методом атомной силовой микроскопии установлено, что у новорожденных с изоиммунизацией, независимо от этиологического фактора, определяется полиморфизм и деструкция эритроцитов.
2. В ранние сроки развития изоиммунизации основными формами являются планocytes, стоматоциты и эхиноциты, а также переходные формы клеток.
3. При анализе наноструктуры мембран эритроцитов выявлено, что при рождении у новорожденных с резус-конфликтом наибольшим изменениям подвержена высота первого порядка.

RBCs and relative width of RBC distribution by volume by 5–7th day of life ($P < 0,05$). The state of RBC nanostructures changed, a decrease of the height h_1 was observed, but its value was still significantly higher if compared to the control group and similar data before the treatment ($P < 0,05$). The inner cytoplasmic surface was resistant to the toxic effects of bilirubin and other factors, since the height parameters h_2 and h_3 were equal versus those from healthy newborns. There were minor changes of height parameters h_2 and h_3 , but no significant differences were detected ($P > 0,05$) (Fig. 4).

Combination therapy for newborn Rh factor or ABO-system isoimmunization stopped the cascade of immunological reactions and RBC hemolysis, increased the bilirubin level but does not affect the morphological composition and macrostructure of RBC membranes. The consequences of perinatal exposure of RBC membranes was remaining for a certain time and went beyond the early neonatal period.

Conclusion

1. AFM revealed that infants with isoimmunization are characterized by cell shape polymorphism of the cell membrane and destruction of RBCs regardless of the etiological factor.
2. In the early stages of isoimmunization development of the main forms of RBCs include planocytes, stomatocytes, echinocytes and transitional cell shape.
3. When analysing the RBC membrane nanostructure the parameter «height of the first order» was found to undergo the greatest changes.
4. Combination isoimmunization therapy of newborns causes the cessation of RBC hemolysis and decrease of bilirubin level. After the administration of intravenous immunoglobulins some alterations of RBC membrane surface disappeared. The main cell shape of RBCs was presented by planocytes in 45.5% of newborns.

Critical Illness in Newborns

4. Комплексная терапия изоиммунизации новорожденного по резус-фактору или АВО-системе приводит к прекращению гемолиза эритроцитов, снижению билирубина. После введения внутривен-

ных иммуноглобулинов исчезают дефекты на поверхности мембраны эритроцитов, у 45,5% новорожденных основная часть эритроцитов представлена планочитами.

Литература

- Goossens D., da Silva N., Metral S., Cortes U., Callebaut I., Picot J., Mouro-Chanteloup I., Cartron J.P. Mice expressing RHAG and RHD human blood group genes. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80460. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080460>. PMID: 24260394
- Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: Триада X; 2004: 192.
- Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 144.
- Перепелица С.А., Кашина Н.А., Сидорова Н.Л. Альтернативный метод лечения желтушно-анемической формы изоиммунизации новорожденного по резус-фактору. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 1: 60–62. PMID: 20564941
- Минеева Н.В., Елхина Е.В., Бодрова Н.Н., Заварзина О.А., Приезжева Л.С., Поединко И.В. Разновидности антигена D и определение резус-принадлежности крови. *Клин. лаб. диагностика*. 2009; 3: 17–19. PMID: 19388479
- Мейл Д., Бростовф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. М.: Логосфера; 2007: 554.
- Лазанович В.А., Просекова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (4): 311–322.
- Brinc D., Lazarus A.H. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2009: 185–191. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.185>. PMID: 20008198
- Kurjak A., Chervenak F.A. (eds.). Textbook of perinatal medicine. 2nd ed. Abingdon: Informa Healthcare; 2006.
- Фёдорова Т.А., Митря И.В. Плазмаферез и иммуноглобулинотерапия в комплексном лечении резус-сенсibilизации. *Акушерство и гинекология*. 2010; 1: 38–42.
- Сухих Г.Т., Сидельникова В.М., Файзуллин Л.З., Тетруашвили Н.К., Фёдорова Н.И., Амбрумянц Д.В., Карнаухов В.П. Неинвазивная диагностика резус-принадлежности плода по крови матери на ранних сроках беременности. *Вестн. РУДН. Серия: Медицина*. 2009; 6: 137–141.
- Gotink M.J., Benders M.J., Lavrijsen S.W., Rodrigues Pereira R., Hulzebos C.V., Dijk P.H. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands. *Neonatology*. 2013; 104 (2): 137–142. <http://dx.doi.org/10.1159/000351274>. PMID: 23887661
- Vos M.J., Martens D., van de Leur S.J., van Wijk R. Neonatal hemolytic anemia due to pyknocytosis. *Eur. J. Pediatr*. 2014; 173 (12): 1711–1714. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2374-7>. PMID: 25001230
- Мороз В.В., Голубев А.М., Козлова Е.К., Афанасьев А.В., Гудкова О.Е., Новодержкина И.С., Марченков Ю.В., Кузовлев А.Н., Заржецкий Ю.В., Костин А.И., Волков Д.П., Яковлев В.Н. Динамика морфологических изменений эритроцитов и биохимических показателей консервированной цельной крови в различные сроки хранения. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5>
- Перепелица С.А., Алексеева С.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Нано-структура мембран эритроцитов недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 11–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-11>
- Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В. Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 12–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>
- Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Состояние мембраны эритроцитов недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 46–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>
- Linderkamp O., Meiselman H.J. Geometric, osmotic and membrane mechanical properties of density-separated human red cells. *Blood*. 1982; 59 (6): 1121–1127. PMID: 7082818

Поступила 02.03.15

References

- Goossens D., da Silva N., Metral S., Cortes U., Callebaut I., Picot J., Mouro-Chanteloup I., Cartron J.P. Mice expressing RHAG and RHD human blood group genes. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80460. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080460>. PMID: 24260394
- Sidelnikova V.M., Antonov A.G. Gemolicheskaya bolezнь ploda i novorozhdenno. [Hemolytic disease of the fetus and newborn]. Moscow: Triada X; 2004: 192. [In Russ.]
- Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G., Kurtser M.A., Panina O.B. Gemolicheskaya bolezнь ploda i novorozhdenno. [Hemolytic disease of the fetus and newborn]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 144. [In Russ.]
- Perpelitsa S.A., Kashina N.A., Sidorova N.L. Alternativnyi metod lecheniya zheltushno-anemicheskoi formy izoimmunizatsii novorozhdenno po rezus-faktoru. [An alternative method of treatment for the icteric-anemic form of neonatal iso-immunization to rhesus factor]. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2010; 1: 60–62. PMID: 20564941. [In Russ.]
- Minayeva N.V., Elkhina E.V., Bodrova N.N., Zavarzina O.A., Priezeheva L.S., Poedinenko I.V. Raznovidnosti antigena D i opredelenie rezus-prinadlezhnosti krovi. [D antigen varieties and determination of Rhesus factor]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2009; 3: 19–21. PMID: 19388479. [In Russ.]
- Mail D., Brostoff J., Rot D.B., Roitt A. Immunology. [Immunology]. Moscow: Logosfera; 2007: 554. [In Russ.]
- Lazanovich V.A., Prosekov E.V. Vnutrivennye immunoglobuliny: mekhanizmy terapevticheskikh effektov. [Intravenous immunoglobulins: mechanisms of therapeutic effects]. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2014; 16 (4): 311–322. [In Russ.]
- Brinc D., Lazarus A.H. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2009: 185–191. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.185>. PMID: 20008198
- Kurjak A., Chervenak F.A. (eds.). Textbook of perinatal medicine. 2nd ed. Abingdon: Informa Healthcare; 2006.
- Fedorova T.A., Mitya I.V. Plazmaferез i immunoglobulinoterapiya v kompleksnom lechenii rezus-sensibilizatsii. [Plasmapheresis and immunoglobulin therapy in the complex treatment of rhesus sensitization]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2010; 1: 38–42. [In Russ.]
- Sukhikh G.T., Sidelnikova V.M., Faizullin L.Z., Tetruashvili N.K., Fedorova N.I., Abramyan D.V., Karnaukhov V.P. Neinvazivnaya diagnostika rezus-prinadlezhnosti ploda po krovi materi na rannikh srokakh beremennosti. [Noninvasive diagnosis of fetal rhesus factor from maternal blood during early pregnancy]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2009; 6: 137–141. [In Russ.]
- Gotink M.J., Benders M.J., Lavrijsen S.W., Rodrigues Pereira R., Hulzebos C.V., Dijk P.H. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands. *Neonatology*. 2013; 104 (2): 137–142. <http://dx.doi.org/10.1159/000351274>. PMID: 23887661
- Vos M.J., Martens D., van de Leur S.J., van Wijk R. Neonatal hemolytic anemia due to pyknocytosis. *Eur. J. Pediatr*. 2014; 173 (12): 1711–1714. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2374-7>. PMID: 25001230
- Moroz V.V., Golubev A.M., Kozlova E.K., Afanasyev A.V., Gudkova O.E., Novoderzhkina I.S., Marchenkov Yu.V., Kuzovlev A.N., Zarzhetsky Yu.V., Kostin A.I., Volkov D.P., Yakovlev V.N. Dinamika morfologicheskikh izmeneniy eritrotsitov i biokhimicheskikh pokazatelei konservirovannoi tselnoi krovi v razlichnye sroki khraneniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of morphological changes in red blood cells and stored whole blood biochemical parameters in different storage periods. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-5>. [In Russ.]
- Perpelitsa S.A., Alekseyeva S.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E. Nanostruktura membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Nanostructure of red blood cell membranes in premature neonates with respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 11–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-11>. [In Russ.]
- Perpelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseyeva S.V. Osobennosti membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh pri mnogoplodnoi beremennosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The specific features of red blood cell membranes in premature neonates due to multiple pregnancy. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 12–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>. [In Russ.]
- Perpelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E. Sostoyaniye membrany eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh v rannem neonatalnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The red blood cell membrane of preterm infants in the early neonatal period. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 46–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>. [In Russ.]
- Linderkamp O., Meiselman H.J. Geometric, osmotic and membrane mechanical properties of density-separated human red cells. *Blood*. 1982; 59 (6): 1121–1127. PMID: 7082818

Submitted 02.03.15

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

М. В. Пересторонина^{1,2}, О. В. Корпачева¹, С. В. Пальянов^{1,2}, В. Т. Долгих¹

¹ Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Омск, Россия
644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия
644007, Омск, ул. Герцена, д. 69

The Parameters of the Oxygen Status in the Assessment of Prognosis of a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Preterm Neonatal Infants

M. V. Perestoronina^{1,2}, O. V. Korpacheva², S. V. Palyanov^{1,2}, V. T. Dolgikh¹

¹ Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia
12, Lenin St., Omsk 644099

² City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia
69, Herzen St., Omsk 644007

Цель — оценка значимости кислородных показателей капиллярной крови для прогноза длительно сохраняющегося гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). **Материал и методы.** На 8-й день жизни исследовали pH, pO_2 , $\%\text{SO}_2$, $\text{O}_{2\text{ct}}$, AkdO_2 , Rik капиллярной крови, а также параметры ИВЛ (Pip, MAP, FiO_2) у двух групп новорожденных с ЭНМТ: имеющих и не имеющих ГЗОАП. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрические методы статистического анализа: Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова. Для оценки связи изучаемых показателей с наличием или отсутствием ГЗОАП применяли метод логистической регрессии. Для оценки предсказательной способности модели, созданной при помощи метода логистической регрессии, использовали построение ROC-кривых с выбором «точки отсечения». **Результаты.** Созданная модель имеет высокую чувствительность и специфичность (до 84,6 и 97% соответственно). Уравнение логистической регрессии имеет вид: $-0,479 \cdot \text{O}_{2\text{ct}} + 0,708 \cdot \text{Pip} - 6,823$. **Заключение.** Кислородные показатели капиллярной крови оказались пригодными для прогнозирования длительности функционирования ГЗОАП. Полученная хорошая предсказывающая способность модели, созданной для 8-го дня жизни, указывает на то, что данный период является переломным в смысле разрешения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) или формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), что принципиально значимо для длительности ИВЛ и дальнейшего прогноза. ГЗОАП является одним из важнейших факторов, способствующих формированию бронхолегочной дисплазии у новорожденных с ЭНМТ. **Ключевые слова:** кислородные показатели, капиллярная кровь, прогноз, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, новорожденные экстремально низкой массы тела.

Objective: to estimate the significance of capillary blood oxygen parameters for the prognosis of longstanding hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) in extremely low birthweight (ELBW) neonates. **Subjects and methods.** On day 8 of their life, two groups of ELBW newborn infants with and without HSPDA were examined for capillary blood pH, pO_2 , $\%\text{SO}_2$, $\text{O}_{2\text{ct}}$, AkdO_2 , and Rik, as well as mechanical ventilation (MV) parameters (Pip, MAP, and FiO_2). Comparison of two independent samples used nonparametric statistical tests: Mann-Whitney test, Wald Wolfowitz test, and Kolmogorov-Smirnov test. A logistic regression analysis was used to assess the relationship between the examined parameters and the presence or absence of HSPDA. ROC curves were constructed, by choosing the cut-off point, to estimate the predictive power of the model developed using logistic regression. **Results.** The developed model has high sensitivity and high specificity (84,6 and 97% respectively). The logistic regression equation takes the form: $-0.479 \cdot \text{O}_{2\text{ct}} + 0.708 \cdot \text{Pip} - 6.823$. **Conclusion.** Capillary blood oxygen parameters proved suitable for predicting the duration of HSPDA functioning. The resultant good predictive power of the model developed for day 8 of life points to the fact that this period is critical from the viewpoint of resolution of respiratory distress syndrome or development of bronchopulmonary dysplasia, which is crucially significant for MV duration and further prediction. HSPDA is one of the most important factors contributing to the development of bronchopulmonary dysplasia in ELBW neonatal infants. **Key words:** oxygen parameters, capillary blood, prognosis, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, extremely low birthweight neonates.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-35-41

Адрес для корреспонденции:

Корпачева Ольга Валентиновна
E-mail: olgkor@mail.ru

Correspondence to:

Korpacheva Olga Valentinovna
E-mail: olgkor@mail.ru

Введение

Коррекция нарушений газообмена при критических состояниях — одна из наиболее важных проблем реаниматологии [1–4].

Особенностью новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) является функционирующий гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП). Его наличие приводит к переполнению кровью малого круга кровообращения, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, ухудшению растяжимости легочной ткани [5], что, в свою очередь, поддерживает развитие респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), способствует сохранению дыхательной недостаточности и зависимости пациента от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6, 7]. Совокупность этих патологических процессов приводит к формированию бронхолегочной дисплазии (БЛД) [6, 7]. БЛД, в свою очередь, снижает вероятность закрытия открытого артериального протока из-за вторичной легочной гипертензии [8].

Прогнозирование длительного сохранения ГЗОАП в первые дни жизни новорожденного может быть основанием для более раннего начала предупреждения развития БЛД. Эхокардиографическое исследование дает возможность оценить гемодинамическую значимость протока в конкретный момент, однако не позволяет прогнозировать продолжительность сохранения гемодинамически значимого протока. Своеобразным маркером гемодинамических нарушений, вызванных ГЗОАП, могут служить показатели кислородного обеспечения тканей. Однако риск развития осложнений при использовании для анализа артериальной крови (риск развития инфекций, гематомы, артериолоспазма, тромбоза, эмболии с последующим некрозом пораженного участка) у данной категории пациентов может превышать пользу для диагностики [9–11]. Это диктует необходимость исследования возможности использования капиллярной крови для оценки тяжести повреждения легких, прогнозирования продолжительности ИВЛ и длительно сохраняющегося ГЗОАП.

Данные показатели, измеренные в артериальной крови, зарекомендовали свою пригодность в оценке тяжести РДСН [12]. По данным Yildizdas D et al. [13], показатели КОС артериальной крови коррелируют с показателями капиллярной крови даже в условиях гипоперфузии и гипотермии, но не у пациентов с гипотензией. Авторы [13] показали значительную корреляцию параметров pH, PCO_2 , BE, HCO_3^- в артериальной, капиллярной и венозной крови, для PO_2 достоверная связь также получена, но значительно менее выраженная.

Цель исследования — оценка значимости кислородных показателей капиллярной крови для прогноза длительно сохраняющегося ГЗОАП у новорожденных с ЭНМТ.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование (разрешение локального этического комитета № 49, от 13.10.2012) данных

Introduction

Corrections of gas disturbances in critical illness is one of the most important issues in reanimatology [1–4]. Functioning hemodynamically significant preterm patent ductus arteriosus (HSPDA) is a specific feature of newborns with extremely low birth weight (ELBW). Its presence leads to pulmonary circulation congestion, ventilation-perfusion imbalance and deterioration of the lung tissue compliance [5], which facilitate the respiratory distress syndrome development (RDS) in infants keeping of the respiratory failure and patient's dependence on the artificial lung ventilation (ALV) [6, 7]. Aggregation of these pathological processes induces the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) [6, 7]. BPD, in turn, reduces the possibility for patent ductus arteriosus closure due to the secondary pulmonary hypertension [8].

Prognosis of prolonged functioning HSPDA during the first days of life in newborns is considered as a reason for the early preventive measures of BPD. Echocardiography is aimed to evaluate the hemodynamic significance of patent ductus arteriosus at a particular moment, but is not allowed to prognosticate the prolonged functioning HSPDA. A distinctive marker of the hemodynamic disturbances caused by HSPDA can be the tissue oxygen supply indicators. However, the risk of complications while using arterial blood (including the risk of infection development, hematoma, arteriolospasm, thrombosis, and embolism followed by necrosis of affected area) in these patients may exceed the benefit for diagnosis [9–11]. Thus, it is necessary to evaluate the possibilities of capillary blood by assessing the body oxygen status, the lung injury severity, prognosis for ALV duration and long-lasting HSPDA.

These indicators measured in arterial blood have already proved their usefulness when assessing the RDS severity [12]. According to Yildizdas D et al. [13], the acid-base values of the arterial blood are correlated with the capillary blood parameters even in hypoperfusion and hypothermia, but not in patients with hypotension [13]. The authors showed a significant correlation of pH, PCO_2 , BE, HCO_3^- parameters in the arterial, capillary and venous blood; a significant correlation was also obtained for PO_2 , but it was much less expressed.

Objective of the study was to assess the significance of oxygen parameters in the capillary blood for prognosis of prolonged functioning hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) in newborns with extremely low birth weight (ELBW).

Materials and Methods

The retrospective study was carried out (Verdict of the Local Ethics Committee № 49 dated 13.10.2012) based on the data taken from the case histories of 46 newborns with ELBW, who were treated in the Intensive Care Unit of the Omsk Clinical Perinatal Center from 2008 to 2012. The standard examination included neurosonography, echocardiography and chest X-Ray. Newborns were divided into two groups. Group I included babies

историй болезни 46 новорожденных с ЭНМТ, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Городского клинического перинатального центра г. Омска за период 2008–2012 гг. Стандартное обследование включало нейросонографию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки. Новорожденные были разделены на две группы. В I группу вошли новорожденные, имевшие ГЗОАП, который длительно сохранялся или потребовал хирургического закрытия, во II — новорожденные, не имевшие открытого артериального протока или имевшие открытый артериальный проток, гемодинамически не значимый и закрывшийся самостоятельно к концу первой недели жизни. Критериями исключения были: некротизирующий энтероколит III–IV степени, смерть пациента на этапе отделения реанимации, перевод в другой стационар до экстубации.

Новорожденные двух групп не отличались друг от друга по массе тела при рождении: $864 \pm 99,6$ г в I группе и $897 \pm 96,2$ г во II группе. Срок гестации составил в I группе 26,2 недели (+1,08), во II группе — 26,8 (+1,06), значения фракции выброса левого желудочка — $69 \pm 5,1$ и $68 \pm 4,7\%$, соответственно.

Однако новорожденные с ГЗОАП нуждались в более длительной ИВЛ, продолжительность которой в I группе составила $1091,8 \pm 386,06$ ч, а во II группе — $462,3 \pm 268,02$ ч. В I группе ВЖК III степени встречались в 50% (6 случаев), во II группе — в 20% (7 случаев), что согласуется с литературными данными — среди пациентов с ГЗОАП чаще встречаются ВЖК тяжелых степеней [11]. Пневмония рентгенологически описана у 75% больных (9 новорожденных) I группы и у 70,5% больных (24 новорожденных) II группы. Больные обеих групп получали антибактериальную терапию в полном соответствии с результатами бактериологического анализа отделяемого из трахеобронхиального дерева.

Исследование капиллярной крови проводилось при помощи анализатора EasyBloodGas. Показатели, выбранные для исследования: значение кислотнo-основного состояния капиллярной крови (pH), напряжение кислорода в капиллярной крови (pO₂), насыщение кислородом капиллярной крови при нормальном P50 (%SO₂c), содержание кислорода в капиллярной крови (O₂ct), альвеолярно-капиллярный кислородный градиент (AkDO₂), респираторный коэффициент (Rlk).

В исследование были включены также основные параметры ИВЛ: пиковое давление на вдохе (Pip), среднее давление в дыхательных путях (MAP), концентрация кислорода в дыхательной смеси (FiO₂). Параметры ИВЛ динамически изменялись с учетом показателей капиллярной крови, оксигенации и клинической картины и корректировались соответственно при изменении этих показателей не менее 2-х раз в сутки для обеспечения минимально приемлемых показателей газового состава крови.

Выбор исследовательской точки (8-й день жизни) обусловлен, во-первых, возрастом поступления пациентов с ЭНМТ в стационар, во-вторых, временем разрешения патологических процессов, связанных с РДСН, что при отсутствии осложнений должно привести к ликвидации дыхательной недостаточности и переводу новорожденного на спонтанное дыхание [14].

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрические методы статистического анализа: Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова. Для оценки связи изучаемых показателей с наличием или отсутствием ГЗОАП применяли метод логистической регрессии. Для оценки предсказательной способности модели, созданной при помощи метода логистической регрессии, использовали построение ROC-кривых с выбором «точки отсечения» [15, 16]. Исследование выполнено с использованием компьютерных программ статистического анализа STATISTICA 6 и SPSS 17.

Результаты и обсуждение

Однородность групп по массе тела при рождении позволяет исключить влияние этого показателя (через

with long- lasting HSPDA required surgical intervention; group II consisted of infants without a patent ductus arteriosus or having non-hemodynamically significant patent ductus arteriosus or closed independently by the end of the first week of life. Exclusion criteria were necrotizing enterocolitis III–IV, death of the patient in the intensive care unit and transfer to another hospital before extubation.

Baby birth weight was similar in infants in both groups: $864 \pm 99,6$ g in group I and $897 \pm 96,2$ g in group II. Gestation period was 26.2 weeks in group I and 26.8 (+1.06) in group II, values of the left ventricular ejection fraction were $69 \pm 5,1\%$ and $68 \pm 4,7\%$ respectively.

However, infants with HSPDA needed more prolonged ALV with $1091,8 \pm 386,06$ h in the group I and $462,3 \pm 268,02$ h in the group II. Interventricular hemorrhage (IVH) occurred in 50% (6 cases) in group I and in 20% (7 cases) in group II that corresponded to published data. Severe IVH was frequently observed in patients with HSPDA [11]. Pneumonia was proved by X-Ray in 75% (9 neonates) in group I and in 70.5% (24 infants) in group II. Patients in both groups received antibiotic therapy according to the results of bacteriological analysis of discharge from the tracheobronchial tree.

Investigation of the capillary blood samples was performed with Easy Blood Gas analyzer. The indicators selected for the study were acid-base value of the capillary blood (pH), capillary partial pressure of oxygen (pO₂), capillary blood oxygen saturation in normal P50 (%SO₂c), capillary oxygen value (O₂ct), alveolar and capillary oxygen gradient (AkDO₂) and respiratory rate (Rlk).

The main ALV parameters, such as peak inspiratory pressure (Pip), mean airway pressure (MAP) and oxygen concentration in breathing gas (FiO₂) were also evaluated in the study. ALV parameters were dynamically changed due to the indices of capillary blood, oxygenation and clinical picture and were adjusted in case of changes of these parameters at least twice a day to ensure minimum acceptable figures of the arterial blood gas.

Study points selection (the 8th day of life) was stipulated by the age of patients with ELBW admitted to the hospital and a period of time needed for the resolution of pathological processes due to RDS that should lead to respiratory distress elimination if no complications occur, and transferring infants to spontaneous breathing [14].

Nonparametric statistics including Mann-Whitney, Wald-Wolfowitz, and Kolmogorov-Smirnov tests were used to evaluate significance between variables from two independent samples. The logistic regression was applied to identify the relationship between the studied parameters with or without HSPDA. To evaluate the predictive ability of the model created by means of the logistic regression the ROC-curves with «cut-off point» was implemented [15, 16]. Statistics data processing was carried out on a personal computer using the software packages STATISTICA 6.0 and SPSS 17.

Results and Discussion

The same baby birth weight in both groups allowed excluding the impact of this parameter (via the respiratory muscle mass, CNS maturity and, therefore, the breathing control mechanisms) on ALV duration. Group uniformity as per LVEF value indicated the absence of significant systolic dysfunction followed by hemodynamics disorders in the systemic circulation [5] in both groups.

Apparently, in the first 10 days of life in a newborn with ELBW (when BPD is not formed yet) the HSPDA enhanced ALV duration not because of the lung injury, but due to the hemodynamic disturbances (left-to-right shunt) with the pulmonary circulation enrichment and the systemic circuit stealing.

Critical Illness in Newborns

Таблица 1. Чувствительность и специфичность в логистической регрессивной модели на 8-й день жизни новорожденных с экстремально низкой массой тела.**Table 1. Sensitivity and specificity values in the logistic regression model on the 8th day of life in newborns with extremely low birth rate.**

Predicted data (incidence rate)	Actual data (incidence rate)		Sensitivity/specificity
	HSPDA	PDA no	
HSPDA	11	1	84.6%
PDA no	2	32	97%
	13	33	

Note (примечание): HSPDA (hemodynamically significant patent ductus arteriosus) — гемодинамически значимый открытый артериальный проток; PDA (patent ductus arteriosus) — открытый артериальный проток; predicted data (incidence rate) — предсказанные данные (число случаев); actual data (incidence rate) — фактические данные (число случаев); sensitivity/specificity — чувствительность/специфичность.

Таблица 2. Показатели прогностической модели длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока на 8-й день жизни новорожденных с экстремально низкой массой тела.**Table 2. Description of the variables for the prognosis model of the long-term functioning HSPDA in newborns with extremely low birth weight on the 8th day of life.**

Variable	Parameter	Standard mistake	Wald chi-square	Significance level
O ₂ ct	-0.479	0.202	5.643	0.018
Pip	0.708	0.258	7.532	0.006
Constant	-6.823	4.404	2.4	0.121

Note (примечание): Variable — переменная; parameter estimation — оценка параметра; standard mistake — стандартная ошибка; Wald chi-square — χ^2 Вальда; significance level attained — достигнутый уровень значимости; O₂ct (capillary oxygen value) — содержание кислорода в капиллярной крови; Pip (peak inspiratory pressure), mmHg — пиковое давление на вдохе, мм рт. ст.; constant — константа.

массу дыхательной мускулатуры, степень зрелости ЦНС, а значит, механизмов регуляции дыхания) на длительность ИВЛ. Однородность групп по величине фракции выброса левого желудочка свидетельствует об отсутствии значимого нарушения систолической функции сердца и связанных с этим нарушений гемодинамики в большом круге кровообращения [5] в обеих группах.

Очевидно, что в первые 10 дней жизни новорожденного с ЭНМТ (пока еще не сформировалась БЛД) именно ГЗОАП способствует увеличению длительности ИВЛ, причем не столько из-за повреждения легких, сколько из-за гемодинамических нарушений (лево-правый сброс) с обогащением малого круга кровообращения и обкрадыванием большого.

Принцип метода логистической регрессии — пошаговое включение и исключение показателей для выявления оптимального их соотношения [15]. В настоящем исследовании это были кислородные показатели капиллярной крови и параметры ИВЛ. Выбор уравнения регрессии был сделан в пользу варианта с максимальным суммарным значением чувствительности и специфичности. Созданная модель имеет довольно высокую чувствительность и специфичность. Максимальные значения чувствительности и специфичности прогностической модели на 8-й день жизни новорожденных с ЭНМТ были — 84,6 и 97%, соответственно (табл. 1). Коэффициенты для составления уравнения логистической регрессии, рассчитанного на 8-й день жизни новорожденных с ЭНМТ, представлены в табл. 2.

The logistic regression principle is a step-by-step inclusion and exclusion of indicators to identify their optimal ratio [15]. In the present study these parameters included oxygen values of the capillary blood and ALV parameters. The selection of the logistic regression equation was made in favor of a maximum total value of sensitivity and specificity. The developed model had a relatively high level of sensitivity and specificity. Maximum values of sensitivity and specificity in a prognostic model detected on the 8th day of life in infants with ELBW were 84.6% and 97%, respectively (Table. 1). The coefficients for the logistic regression equation calculated on the 8th day of life in infants with ELBW are presented in Table. 2.

The accuracy of Nadelcercess method indicates that the model explains of 61.8% of dispersion. Logistic regression equation is presented as: $-0.479 \cdot O_{2ct} + 0.708 \cdot Pip - 6.823$.

To assess a prognostic ability of the model the ROC-curve was built (Fig. 1), where the actual data regarding HSPDA presence or absence were correlated with the probability values calculated using a logistic regression equation for each case. The resulting area under the curve (0.907) defines the created model quality as an excellent.

Pip parameter relationship with a risk for HSPDA further development was determined as considerably high. (Table 2, 3). This relationship can be explained from two points of view. Firstly, Pip elevation is a HSPDA sign, since in case of the left-to-right shunt the pulmonary circulatory congestion occurs worsening the pulmonary edema, reducing lung compliance and requiring higher pressure for lungs disclosure in ALV. Secondly, in

Таблица 3. Параметры газов в капиллярной крови и значения ALV у новорожденных с экстремально низкой массой тела на 8-й день жизни.**Table 3. Parameters of capillary blood gas and ALV in newborns with extremely low birth weight on the 8th day of life.**

Parameters	Values of parameters in groups		Significance of differences (<i>P</i>), Mann-Whitney <i>U</i> -test
	with HSPDA, <i>n</i> =13	without PDA, <i>n</i> =33	
FiO ₂	31,2±9.08	26.3±4.46	0.067
pH	7.249±0.07	7.275±0.06	0.180
pkO ₂	35.5±5.83	37.8±6.95	0.328
%SO ₂ c	58.1±11.27	63.7±11.8	0.168
O ₂ ct	11.1±2.07	14.8±3.45	0.0007
AkDO ₂	140.5±61.6	92.7±34.8	0.0056
RIk	3.9±2.1	2.4±0.97	0.0076
Pip, mmHg	18.4±3.04	15.2±1.76	0.0004
MAP, mmHg	8.0±1.15	6.9±0.82	0.0015

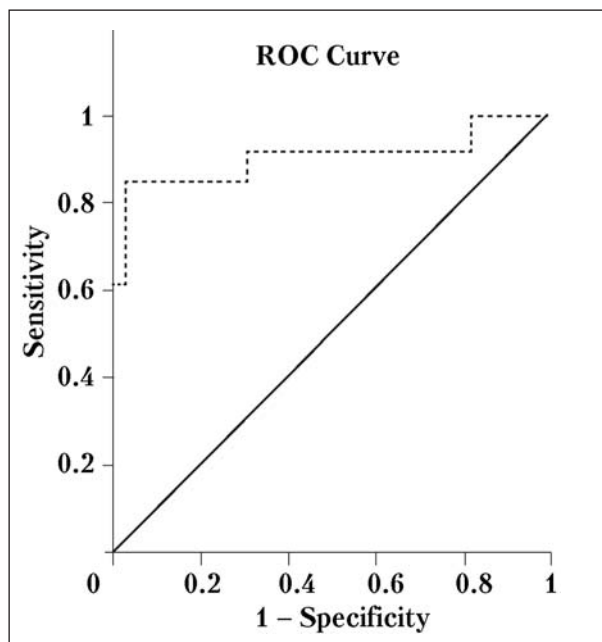
Note (примечание): Parameters — показатели; values of parameters in groups — значение показателей в группах; HSPDA (hemodynamically significant patent ductus arteriosus) — гемодинамически значимый открытый артериальный проток; without PDA (patent ductus arteriosus) — без открытого артериального протока; significance of differences (*P*), Mann-Whitney *U*-test — значимость различий (*P*) по *U*-критерию Манна-Уитни; FiO₂ (oxygen concentration in breathing gas) — концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе; pH (acid-base value of the capillary blood) — значение кислотно-основного состояния капиллярной крови; pkO₂ (capillary partial pressure of oxygen) — напряжение кислорода в капиллярной крови; %SO₂c (capillary blood oxygen saturation) — насыщение кислородом капиллярной крови; O₂ct (capillary oxygen value) — содержание кислорода в капиллярной крови; AkDO₂ (alveolar and capillary oxygen gradient) — альвеолярно-капиллярный кислородный градиент; RIk (respiratory rate) — респираторный коэффициент; Pip (peak inspiratory pressure), mmHg — пиковое давление на вдохе, мм рт. ст.; MAP (mean airway pressure), mmHg — среднее давление в дыхательных путях.

Показатель меры определенности по методу Наделькеркса указывает, что данная модель объясняет 61,8% дисперсии. Уравнение логистической регрессии имеет вид: $-0,479 \cdot O_{2ct} + 0,708 \cdot Pip - 6,823$.

Для оценки предсказательной способности созданной модели была построена ROC-кривая (рис. 1), где фактические данные о наличии или отсутствии ГЗОАП были соотнесены со значениями вероятности, рассчитанными при помощи созданного уравнения логистической регрессии для каждого случая. Полученная площадь под кривой (0,907) характеризует качество созданной модели как отличное.

Высоко значимой оказалась связь параметра Pip с риском сохраняющегося ГЗОАП (табл. 2, 3). Данную связь можно объяснить с двух точек зрения. Во-первых, повышение Pip является признаком ГЗОАП, так как при лево-правом шунте происходит переполнение малого круга кровообращения, нарастает отек легких, снижается их растяжимость, требуется большее давление для раскрытия легких при искусственной вентиляции. Во-вторых, высокое Pip дополнительно повреждает легкие и повышает давление в легких, способствует формированию право-левого шунта и ухудшению оксигенации органов и тканей, поддерживая таким образом артериальный проток открытым. Показатель Pip отражает жесткость параметров ИВЛ, однако степень повреждения легких, в первую очередь связывают с высоким MAP [14]. Последний показатель в настоящем исследовании оказался менее значимым, что делает первое объяснение более подходящим.

Выявлены статистически значимые различия между группами новорожденных по O₂ct капиллярной крови (табл. 3). Показатель отражает содержание кислорода в крови, складывается из количества кислорода, связан-



ROC-кривая прогностической модели длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

ROC-curve of the prognostic model for the prolonged functioning and hemodynamically significant patent ductus arteriosus in newborns with extremely low birth weight.

Note (примечание): Specificity — специфичность; Sensitivity — чувствительность.

addition, a high level of Pip parameter damages the lungs and increases the pressure in the lungs contributing to the right-to-left shunt development and poor oxygenation of organs and tissues keeping the ductus open. Pip is

ного с гемоглобином, и количества растворенного кислорода. При значительных размерах протока в момент диастолы возникает ретроградный ток крови в брюшной аорте, магистральных артериях большого круга кровообращения, что вызывает нарушения микроциркуляции и ишемию тканей [5]. Таким образом, содержание кислорода в капиллярной крови зависит, с одной стороны, от его поглощения в легких, с другой — от качества его доставки и степени потребления тканями, поэтому может в большей мере отражать гипоксию тканей [17, 18]. В то же время, переполнение кровью малого круга кровообращения приводит к нарушению ее оксигенации в легких, что усугубляет гипоксию тканей [5].

Нарушение оксигенации и степень шунтирования крови в легких отражает показатель RI. Данный показатель в капиллярной крови (RIk) статистически значимо отличался в двух группах пациентов (табл. 3). Сниженное содержание кислорода в капиллярной крови может быть связано, с одной стороны, с нарушением оксигенации крови в легких, с другой — с нарушением его доставки к тканям и повышенного потребления тканями [18].

Заключение

Принципиально важным для категории новорожденных с ЭНМТ является уменьшение длительности респираторной поддержки и уменьшение ее инвазивности, для чего требуется своевременное выявление и устранение ГЗОАП. Предложена модель, которая позволяет прогнозировать длительное функционирование ГЗОАП на второй неделе жизни новорожденного при помощи небольшого числа рутинных показателей.

Кислородный показатель O_{2ct} капиллярной крови оказался статистически значимым для прогнозирования длительности функционирования ГЗОАП. Прогностическая значимость показателя обоснована статистически, а также объяснима с патогенетических позиций. Полученная хорошая предсказывающая способность модели, созданной для 8-го дня, указывает на верный выбор срока исследования для прогнозирования длительно функционирующего ГЗОАП у новорожденных с ЭНМТ. Данный период является переломным в смысле разрешения РДСН или формирования БЛД, что принципиально значимо для длительности ИВЛ и дальнейшего прогноза. ГЗОАП является одним из важнейших факторов, способствующих формированию БЛД у новорожденных с ЭНМТ.

Литература

1. *Перепелица С.А., Лучина А.А.* Ингаляционная сурфактант-терапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>
2. *Заболотских И.Б., Синьков С.В., Величко Д.С., Федоренко А.А.* Артерио-венозная разница параметров гемостаза у реанимационных больных с различными типами энергодифицита. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>
3. *Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А., Дерягин М.Н., Ефремов С.М., Ломиворотов В.В.* Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 54–57.

indicated on the toughness of ALV parameters, but the degree of lung injury is primarily associated with high level of MAP [14]. The last indicator in this study has been less significant, which makes the first explanation more appropriate.

The statistically significant differences between two groups of newborns as per O_{2ct} capillary blood have been revealed (Table. 3). The indicator reflecting the oxygen content in blood is summed up the amount of oxygen bound to hemoglobin and the amount of dissolved oxygen. If PDA is considerably large, the retrograde blood flow in the abdominal aorta and in main arteries of the systemic circulation during diastole occur caused disturbances in microcirculation and tissue ischemia [5]. Thus, on the one hand, the oxygen concentration in the capillary blood depends on the oxygen obtained in the lungs. On the other hand, it depends on the quality of oxygen supply and its consumption by the tissues indicating tissue hypoxia [17, 18]. At the same time, the pulmonary circulation congestion leads to the violation in blood oxygenation in the lungs exacerbating tissue hypoxia [5]. Therefore, the deficit of oxygen concentration in the capillary blood occurs because of impaired consumption in the lungs and violation in oxygen delivery and excessed consumption in the tissues [18].

Conclusion

The shortening period of respiratory support and its invasiveness reduction is fundamentally essential for the newborns with ELBW including early diagnosis of HSPDA and its complete elimination. The proposed model allows predicting the HSPDA prolonged functioning on the second week of life in infants using a small number of routine indicators.

Capillary blood oxygen indicator O_{2ct} was demonstrated to be significant for prognosis of prolonged functioning HSPDA. The prognostic significance of these indicators has been statistically proved and pathogenetically explained.

Good prognostic potential of the model developed for the 8th day of life clearly demonstrates that this period is a turning point for RDS resolution in newborns or for the BPD development, and is essential for an ALV prolongation and further prognosis. HSPDA is one of the most important factors inducing BPD development in newborns with ELBW.

References

1. *Perepelitsa S.A., Luchina A.A.* Ingalyatsionnaya surfaktant-terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoy ventilyatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>. [In Russ.]
2. *Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Velichko D.S., Fedorenko A.A.* Arterio-venoznaya raznitsa parametrov gemostaza u reanimatsionnykh bolnykh s razlichnymi tipami energodefitsita. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The arteriovenous difference in hemostatic parameters in critically ill patients with different types of energy deficiency. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 23–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-23>. [In Russ.]
3. *Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A., Deryagin M.N., Efremov S.M., Lomivorotov V.V.* Ekstrakorporalnaya membranaya oksigenatsiya pri ostrom infarkte miokarda, oslozhnenном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 54–57.

- <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>
4. Савилов П.Н., Дьячкова С.Я., Тировский А.Я., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на антистафилококковую активность крови при экспериментальной резекции печени. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 56–61. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-56>
 5. Пыков М.И., Ефимов М.С., Вокучева Т.И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2008; 3: 26–34.
 6. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Шмакова М.А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 53–58. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-53>.
 7. Самохин П.А., Цветкова Ю.В. Бронхолегочная дисплазия новорожденного: морфогенез, морфологическая диагностика. *Архив патологии*. 2008; 70 (4): 37–42. PMID: 18807526
 8. Farber H.W., Loscalzo J. Mechanism of disease: pulmonary hypertension. *Discov. Med.* 2005; 5 (25): 80–87. PMID: 20704929
 9. King M.A., Garrison M.M., Vavilala M.S., Zimmerman J.J., Rivara F.P. Complications associated with arterial catheterization in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (4): 367–371. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e318172d94f>. PMID: 18496411
 10. Vazquez P., Burd A., Mehta R., Hiatt M., Hegyi T. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn: a case report. *J. Perinatol.* 2003; 23 (4): 348–350. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210870>. PMID: 12774147
 11. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 848.
 12. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика и лечение. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>
 13. Yildizdas D., Yapicioglu H., Yilmaz H.L., Sertdemir Y. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89 (2): 176–180. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.016261>. PMID: 14736638
 14. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. (ред.). Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. М.: МДВ; 2010: 152.
 15. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988: 245.
 16. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003: 144.
 17. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. М.; 2005: 228.
 18. Зильбер А.П. Клиническая патофизиология в анестезиологии и реаниматологии. М.: Медицина; 1984: 480.
 4. Lomicvorotov V.V. Ekstrakorporalnaya membrannaya oksigenatsiya pri ostrom infarkte miokarda, oslozhnennom kardiogenym shokom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 54–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>. [In Russ.]
 5. Savilov P.N., Dyachkova S.Ya., Tirovsky A.Ya., Yakovlev V.N. Vliyanie giperbaricheskoi oksigenatsii na antistafilokokkovuyu aktivnost krovi pri eksperimentalnoi rezeksii pecheni. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on blood antistaphylococcal activity during experimental liver resection. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 56–61. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-56>. [In Russ.]
 5. Pykov M.I., Efimov M.S., Vokucheva T.I. Vliyanie gemodinamicheskoi znachimogo otkrytogo arterialnogo protoka na pokazateli tsentralnoi gemodinamiki i organnogo krvotoka u nedonoshennykh novorozhdennykh. [Impact of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on the parameters of central hemodynamics and organ blood flow in preterm neonatal infants]. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*. 2008; 3: 26–34. [In Russ.]
 6. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Shmakova M.A. Prenatalnyi morfogenez legkikh i predposylki dlya razvitiya RDS u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Prenatal lung morphogenesis and prerequisites for the development of respiratory distress syndrome in premature neonates. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (6): 53–58. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-53>. [In Russ.]
 7. Samokhin P.A., Tsvetkova Yu.V. Bronkhologichnaya displaziya novorozhdenno: morfogenez, morfologicheskaya diagnostika. [Neonatal bronchopulmonary dysplasia: morphogenesis, morphological diagnosis]. *Arkhiv Patologii*. 2008; 70 (4): 37–42. PMID: 18807526. [In Russ.]
 8. Farber H.W., Loscalzo J. Mechanism of disease: pulmonary hypertension. *Discov. Med.* 2005; 5 (25): 80–87. PMID: 20704929
 9. King M.A., Garrison M.M., Vavilala M.S., Zimmerman J.J., Rivara F.P. Complications associated with arterial catheterization in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (4): 367–371. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e318172d94f>. PMID: 18496411
 10. Vazquez P., Burd A., Mehta R., Hiatt M., Hegyi T. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn: a case report. *J. Perinatol.* 2003; 23 (4): 348–350. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210870>. PMID: 12774147
 11. Volodin N.N. (red.). Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Neonatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 848. [In Russ.]
 12. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh: rannaya diagnostika, profilaktika i lechenie. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Neonatal respiratory distress syndrome: early diagnosis, prevention, and treatment. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>. [In Russ.]
 13. Yildizdas D., Yapicioglu H., Yilmaz H.L., Sertdemir Y. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89 (2): 176–180. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.016261>. PMID: 14736638
 14. Ovsyannikov D.Yu., Kuzmenko L.G. (red.). Sistema okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologichnoi displaziei. [The healthcare system for children with bronchopulmonary dysplasia]. Moscow: MDV; 2010: 152. [In Russ.]
 15. Vlasov V.V. Effektivnost diagnosticheskikh issledovaniy. [The effectiveness of diagnostic tests]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 245. [In Russ.]
 16. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya statistika v meditsine. [Transparent statistics in medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003: 144. [In Russ.]
 17. Malyshev V.D. Kislотно-osnovnoe sostoyanie i vodno-elektrolitnyi balans v intensivnoi terapii. [Acid-base status and fluid and electrolyte balance in intensive care]. Moscow; 2005: 228. [In Russ.]
 18. Zilber A.P. Klinicheskaya patofiziologiya v anestezologii i reanimatologii. [Clinical pathophysiology in anesthesiology and intensive care]. Moscow: Meditsina Publishers; 1984: 480. [In Russ.]

Submitted 03.12.14

Поступила 03.12.14

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ УКУСОВ ЗМЕЙ СЕМЕЙСТВА АСПИДОВЫХ

Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, А. Ю. Андрианов,
О. А. Кузнецов, Д. В. Баранов, И. В. Неженцева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

Treatment for Acute Intoxications with Venoms: Cobra Snakebites

G. A. Livanov, B. V. Batotsyrenov, A. N. Lodyagin, A. Yu. Andrianov,
O. A. Kuznetsov, D. V. Baranov, I. V. Nezhenstseva

I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia
3, Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242

Цель исследования: изучение особенностей клинического течения и интенсивной терапии у больных с крайне тяжелыми формами острых отравлений ядами животного происхождения вследствие укусов индийской и моноклековой кобр. **Материалы и методы.** Материал исследования составили 2 клинических случая острых отравлений ядами животного происхождения вследствие укусов индийской и моноклековой кобрами. Изучали особенности клинической картины в динамике, изменения в клинико-биохимических показателях, газовом составе крови и кислотно-основном состоянии, данных коагулограммы, ЭКГ и рентгенологической картины. **Результаты.** Установлено, что острое отравление ядами животного происхождения вследствие укусов кобр тяжелой степени характеризуется развитием токсикогипоксической энцефалопатии, токсической миопатии с парезом скелетной и дыхательной мускулатуры с развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, коагулопатии, метаболическими расстройствами. При использовании специфической терапии (противозмеиной сыворотки в одном случае) отмечали резкое ухудшение состояния больного в виде молниеносно развившегося ОРДС. Комплекс мер интенсивной терапии должен включать в себя мероприятия на основе общереаниматологических подходов — поддержание систем жизнеобеспечения (дыхания, кровообращения), десенсибилизирующей терапии, коррекции метаболических расстройств путем использования субстратных антигипоксикантов (цитофлавин, реамберин), антибактериальной терапии. **Заключение.** При острых крайне тяжелых отравлениях вследствие укусов змей семейства аспидовых следует крайне осторожно использовать методы специфической терапии (противозмеиной сыворотки), а основной упор делать на мероприятия, основанные на общереаниматологических принципах. **Ключевые слова:** острые отравления ядами животного происхождения, укусы змей, противозмеиная сыворотка.

Objective: to study the specific features of the clinical course of acute intoxications with venoms due to the bites of *Naja (cobra) naja* and *Naja kaouthia* and those of intensive therapy in patients with the severest forms of this condition. **Subjects and methods.** Two clinical cases of acute intoxications with venoms due to *Naja naja* and *Naja kaouthia* bites were examined. The specific features of their clinical picture over time, changes in clinical and biochemical indicators, blood gas composition, and acid-base balance, coagulogram readings, ECG and radiological findings were studied. **Results.** Acute intoxication with venoms due to serious cobra bites was found to be characterized by the development of toxicohypoxic encephalopathy, toxic myopathy with skeletal and respiratory muscle paresis to develop acute respiratory and cardiovascular failure, coagulopathy, and metabolic disorders. Specific therapy (with an anti-ophidic serum in one case) resulted in drastically worsening health conditions as fulminant acute respiratory distress syndrome. A package of intensive therapy measures should include actions based on general resuscitation approaches — maintenance of life support systems (breathing, blood circulation), anti-sensitizing therapy, correction of metabolic disturbances with substrate antihypoxants (cytoflavin, reamberin), and antimicrobial therapy. **Conclusion.** In the severest acute intoxications due to cobra snakebites, specific therapy methods (with anti-ophidic serum) should be used with extreme caution and particular emphasis should be laid on the general resuscitation-based principles. **Key words:** acute intoxications with venoms; snake bites; anti-ophidic serum, cobra snakebite.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-42-48

Адрес для корреспонденции:

Батоцыренов Баир Васильевич
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Batotsyrenov Bair Vasilyevich
E-mail: bbair@mail.ru

Отравления относятся к одной из важных проблем анестезиологии-реаниматологии [1–4]. Острые отравления ядами животного происхождения вследствие укусов ядовитых змей в настоящее время являются реальностью, обусловленной появившейся в последние годы возможностью посещения стран Юго-Востока, а также ростом нелегального ввоза в страну модных экзотических змей. Имеются сведения об единичных отравлениях ядами импортированных ядовитых змей, одно из которых закончилось летальным исходом [5–7].

Индийская (очковая, бенгальская) кобра (*Naja naja naja*); класс — рептилии, семейство — аспиды. Распространена по всей Индии, южной части Китая, Бирме, Сиаму, Малаккскому полуострову, большим Зондским, Андаманским островам и Цейлону.

Моноклевая кобра (*Naja kaouthia*); класс — рептилии, отряд — чешуйчатые, семейство — аспиды. Является типичным представителем азиатских кобр. Встречается в Индии, Кампучии, Непале, Сиккиме, Бирме, Таиланде, Вьетнаме и Юго-западном Китае [5].

Яды змей представляют собой многокомпонентные смеси с подавляющим преобладанием (90–95%) веществ пептидной природы, которые обуславливают основные эффекты яда [8]. Основной токсический эффект связан с высокотоксичными полипептидами — цитотоксинами, кардиотоксинами и α -нейротоксинами [7, 9, 10]. Другую группу высокотоксичных соединений яда кобр составляет фосфолипаза A2, которая может образовывать комплекс с кислотными, основными или нейтральными белковыми блоками. Полипептиды указанных структурных типов содержатся в яде в значительных количествах (например, доля а-кобратоксина в сухом яде тайландской кобры доходит до 25%, около 40% от массы сухого яда кобр рода *Naja* составляют цитотоксины). Цитотоксины повреждают ткани путем лизиса клеток [11]. Нейротоксины нарушают передачу нервного импульса [10].

Основные симптомы интоксикации делятся на 2 группы: локальные и общие симптомы. К локальным относятся: потемнение тканей вокруг места укуса, локальный отек, некроз поверхностных тканей. И общие симптомы, которые регистрируются у 30% укушенных людей. Наиболее ранние симптомы напоминают алкогольное опьянение, затем (иногда через 15–30 минут) развивается птоз, когда пальпебральная щель смыкается до менее 0,5 см. Дальнейшее развитие клиники: затрудненная речь, профузная саливация, дисфагия, мидриаз, в тяжелых случаях — вялый паралич конечностей и дыхательный паралич. Иногда регистрируются рвота, головокружение, коллапс [5].

По данным литературы, основным лечебным мероприятием при острых отравлениях укусами ядовитых змей является использование специфической терапии — противозмеиных сывороток [5]. Наряду с этим лечение при отравлении ядами животного происхождения заключается в следующем: 1) общие поддерживающие мероприятия (инфузионная терапия); 2) проведение массивной десенсибилизирующей терапии,

Poisoning belong to one of the important problems of anesthesiology and intensive care [1–4]. Acute poisoning with a snake venom is a reality because of increased travelling in South-East countries and growth of illegal import of exotic snakes. There is an information about the individual poisoning by snake venom from imported poisonous snakes with one case one reported as resulted in a death [5–7].

Dangerous snakes include: (A) Indian (spectacle, Bengali cobra) (*Naja naja naja*); class — reptiles, family — viper. Spread across India, southern China, Burma, Siam, the Malay Peninsula, Greater Sunda islands, the Andaman Islands and Ceylon. (B) Monoklevaya cobra (*Naja kaouthia*); class — reptile, detachment — scaly, family — viper. It belongs to Is a typical representative of the Asian cobras. Found in India, Cambodia, Nepal, Sikkim, Burma, Thailand, Vietnam and southwestern China. [5]

Venoms of snakes are multicomponent mixtures, in which 90–95% are peptide substances causing the main effects of the poison. [8] The main toxic effects associated with highly toxic polypeptides such as cytotoxins, cardio toxins and alpha-neurotoxins [7, 9, 10]. Another group of cobra venom include highly toxic compounds — phospholipase A2, which can form a complex with acidic, basic or neutral proteins. Snake venom contains polypeptides in significant amounts (for example, the proportion of Acobratotoxin in dry venom of Thai cobra reaches 25%, about 40% of the dry venom of the *Naja* cobra is represented by cytotoxins). Cytotoxins damage tissue by cell lysis [11]. Neurotoxins disrupt neurotransmission [10].

The main symptoms of intoxication include local and general symptoms. Local symptoms include darkening of the tissue within the the wound area, local swelling, necrosis of superficial tissues. Common symptoms occur in 30% of bitten people. The earliest symptoms looks like an alcohol intoxication, then (sometimes in 15–30 minutes) the prosis is developed, when the palpebral slit closes to less than 0.5 cm. The further development of clinical symptoms includes slurred speech, profuse salivation, dysphagia, miosis, and in severe cases the sluggish paralysis of the limbs and respiratory paralysis are developed. Sometimes general symptoms include vomiting, dizziness and collapse [5].

According to the literature, the main treatment option for acute poisoning by snake venom is a specific antivenom [5]. Along with this treatment for poisoning the following therapeutic measures to treat the consequences of intoxication by toxins of animal origin include: 1) general supportive therapy (infusion therapy); 2) conducting a massive desensitizing therapy, including hormone therapy; 3) correction of metabolic disorders; 4) removing toxins from the body including hemosorption [5, 12]. It is necessary to emphasize the importance of correction of metabolic disorders accompanied by critical conditions, especially in acute poisoning [13–16].

The following clinical cases illustrate the importance of in-time treatment of poisoning and demonstrate rare cases of severe poisoning.

Poisoning and Intoxication

включая гормонотерапию; 3) коррекция метаболических расстройств; 4) удаление из организма ядов животного происхождения, в том числе путем проведения гемосорбции [5, 12]. Необходимо подчеркнуть важность коррекции метаболических расстройств, сопровождающих критические состояния, особенно при острых отравлениях [13–16].

Приведенные ниже клинические случаи интересны с позиций редкого вида отравлений и особой их тяжести.

Больной К., на момент отравления 40 лет, 14.04.98. доставлен в отделение реанимации Центра лечения острых отравлений СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе с диагнозом: токсический эффект, обусловленный контактом с ядовитой змеей, тяжелой степени (укус индийской кобры в III палец правой кисти). При поступлении жалобы на слабость, сонливость, онемение нижних конечностей, опущение век, жажду, затрудненность речи. Из анамнеза известно, что примерно за 1 час до поступления имел место укус индийской кобры, которую больной держал дома в качестве домашнего экзотического животного. Из-за затрудненного контакта (невнятная речь) собрать более подробный анамнез не удалось. На догоспитальном этапе введено 32 мг дексаметазона.

По данным объективного исследования, больной в сознании, заторможен, вял, на вопросы отвечает замедленно и невнятно. Кожные покровы гиперемированы, сухие. Отечность век. Глаза открывает с трудом. Зрачки равновелики, средней величины, реакция на свет сохранена. Число дыханий 14 в мин. Дыхание достаточной глубины, ритмичное. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Пульс ритмичный, 90 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные, ритмичные. Гемодинамика стабильная, АД 120 и 70 мм рт. ст. На ЭКГ умеренные метаболические нарушения. На II фаланге III пальца правой кисти характерная точечная колотая ранка и пятно кровоизлияния. В общеклинических анализах крови, мочи, в биохимических анализах, анализах КОС и газов крови незначительные отклонения от нормы. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига. При химическом исследовании в моче обнаружен этиловый спирт в концентрации 1,6‰. Начато лечение — инфузионная дезинтоксикационная терапия, в состав которой входил гидрокарбонат натрия, глюкокортикоиды, десенсибилизирующие препараты, антибиотики, гепарин, витамины группы В, диуретики. Однако явления токсикоза нарастали (токсикогипоксическая энцефалопатия, миопатия) и с целью дезинтоксикации 14.04.98. проведена гемосорбция вено-венозным способом аппаратом «АКСТЗ — 17», использован гемосорбент «Симплекс — Ф» — 1 флакон. Скорость кровотока 100 мл/мин. В качестве дезагреганта внутривенно введено 400 мл реополиглюкина, гепарин (100 ЕД/кг) — 150 мг (15 тыс.). Объем перфузии 6600 мл. Специально для больного была получена моновалентная противоз-

Patient K., at the time of poisoning 40 years old, was admitted to the department of Critical Care (Centre of treatment of acute poisoning, I. I. Danelidze Research institute of emergency medicine) with a diagnosis:

Severe toxic effect caused by a snakebite (Indian cobra bite of the III finger of the right wrist). Patient complaint about weakness, drowsiness, numbness of the lower limbs, drooping eyelids, thirst, difficulty in speech. History of the case: nearly one hour prior to admission there was a bite of Indian cobra, which the patient kept at his house as a home exotic animal. Because of the difficulty of contact (slurred speech) to collect more detailed history was impossible. Patient was administered with 32 mg of dexamethasone prior to hospitalization.

According to the objective study of the patient, he was in conscious, listless, answered questions slowly and indistinctly. Hyperemic and dry. Eyelid edema. Eyes barely open. Pupils equal, medium size, reaction to light is positive. Breath rate 14 per minute. Breathing was of sufficient depth and rhythmic. Auscultation revealed vesicular breathing carried in all parts of the lungs. Rhythmic pulse, 90 beats per minute and of satisfactory filling. Heart sounds were clear and rhythmical. Stable hemodynamics, blood pressure 120/70 mm Hg. ECG analysis demonstrated moderate metabolic alterations. At the II phalanx III finger of the right hand there was a chipped wound and spot bruise. There were mild changes from the norm in CBC, urine tests, biochemical analysis, acid base and blood gases. Leukocytosis. Chemical investigation of the urine detected alcohol concentration of 1,6‰. Treatment included infusion, detoxication therapy, sodium bicarbonate, glucocorticoids, antisense drugs, antibiotics, heparin, vitamins, diuretics. However, patient getting worst because of developing hypoxic encephalopathy. Detoxication therapy included hemosorption (venovenous way with the equipment «AKSTZ — 17» andd hemosorbent «Simplex — F», 1 bottle). Blood flow rate was 100 ml/min. AAs antiplatelet therapy included intravenously administered 400 ml reo-poligluclin, heparin (100 U/kg) — 150 mg (15000). Perfusion volume was 6600 ml.

Patient received monovalent antivenom serum specific to the poison of this type of cobra. Previously there was no reaction to the non-immunizing serum. However, administration of a monovalent antivenom diluted serum resulted in rapid and a severe reaction in the form of laryngospasm. Adrenaline 0.5 mg, prednisolone 90 mg, dimedrol 20 mg i/v were administered to fight the hyperreaction, and further administration of a serum was stopped. The patient's condition deteriorated quickly. There was a cyanosis of skin, edema began to grow on the head, neck and chest. Patient developed shortness of breath, limitation of chest excursion due to the rise of paresis of the respiratory muscles, severe hypoxemia (arterial PaCO₂ 42.7 mmHg, PaO₂ 54.0 mmHg, mixed venous PvSO₂ 49.6 mmHg., PvO₂ 49.2 mmHg). X-ray of the chest demonstrated infiltration of the lung tissue in the posterior-basal segments of the right lung. In connection with the development of the clinic of acute respiratory failure and depres-

меинная сыворотка, специфичная к яду именно этого вида кобры. При проведении пробы к неиммунизированной сыворотке реакции не было. Введение сыворотки осуществлялось согласно инструкции. При введении разведенной моновалентной противозмеинной сыворотки мгновенно развилась тяжелая реакция в виде ларингоспазма. Немедленно были введены адреналин 0,5 мг, преднизолон 90 мг, димедрол 20 мг в/в. От введения сыворотки в связи с реакцией отказались. Состояние больного резко ухудшалось. Появился выраженный цианоз, начал нарастать отек в области головы, шеи, груди. Развилась одышка, ограничение экскурсии грудной клетки вследствие нарастания пареза дыхательной мускулатуры, выраженная гипоксемия (в артериальной крови раСО_2 42,7 мм рт. ст., раО_2 54,0 мм рт. ст.; в смешанной венозной рвСО_2 49,6 мм рт. ст., рвО_2 49,2 мм рт. ст.). На рентгенограмме органов грудной полости — инфильтрация легочной ткани в заднебазальных сегментах правого легкого. В связи с развившейся клиникой острой дыхательной недостаточности и усугублением явлений энцефалопатии больной был переведен на ИВЛ аппаратом РО-6, под контролем газов крови и КОС. С 14.04 по 17.04 находился на ИВЛ. В первые сутки, несмотря на респираторную поддержку, высокую концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси до 60 %, ПДКВ — 6–8 см вод. ст., по показателям газов крови отмечалась трудно корригируемая гипоксемия (раО_2 до 46 мм рт. ст. в артериальной крови). На контрольной рентгенограмме — очаговосливная инфильтрация в обоих легких. Интенсивная терапия по приведенной выше программе проводилась на протяжении трех дней. На 4-е сутки с момента поступления отмечена положительная динамика. Больной пришел в сознание, восстановилось эффективное самостоятельное дыхание, произведена экстубация. Тяжесть состояния была обусловлена сохраняющимися явлениями энцефалопатии и двухсторонней пневмонией. На 9-е сутки больной переведен в токсикологическое отделение с явлениями двухсторонней пневмонии. На 14-е сутки общее состояние больного удовлетворительное, выписан.

Таким образом, в данном клиническом случае было отмечено резкое ухудшение состояния больного вследствие введения специфической противозмеинной сыворотки в виде усугубления явлений ОДН, которое с трудом купировалось проведением обще-реаниматологических мероприятий (ИВЛ, инфузионно-детоксикационная, десенсебилизирующая, антибактериальная терапии, проведение гемосорбции).

Больной В., 28 лет, масса тела 70 кг, поступил 14.03.2014. с диагнозом: острое отравление ядом животного происхождения (укус моноклевого коброй) тяжелой степени. Токсикогипоксическая энцефалопатия. Токсическая миопатия.

Анамнестически, со слов, больной за час до поступления был укушен в указательный палец правой руки. После укуса попутной машиной был доставлен в СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, где был госпита-

sion of consciousness, patient was connected to a ventilator RO-6 under the control of blood gases and acid-base balance. Mechanical ventilation was lasted for three days. On the first day, despite the respiratory support and a high concentration of inspired oxygen to 60% PEEP — 6–8 см H_2O the gas parameters in blood demonstrated difficulties in correction of hypoxemia. The control radiograph show focal infiltration in both lungs. Intensive care was lasted for three days. At fourth day, positive dynamics appeared. The patient regained consciousness, restored the effective spontaneous breathing, and extubation was performed. Severity of the condition was caused by persistent encephalopathy and bilateral pneumonia. On day 9 the patient transferred to the toxicological department with symptoms of bilateral pneumonia. On day 14, the patient's general condition was satisfactory, and the patient was discharged.

Thus, this case demonstrates a deep deterioration of illness as a result of a reaction to specific antivenom serum, which led to a worsening of acute respiratory failure that was re-verses by intensive critical care treatment

Patient V., 28 years old, weight 70 kg, entered in 03.14.2014. with a diagnosis: acute poisoning by animal venom (monocled cobra bite) with a severe degree. Toxic, hypoxic encephalopathy. Toxic myopathy.

According to the medical history, patient was bitten one hour prior to admission in department of emergency medicine. Bite was on right thumb. After bite patient was taken by a passing car to St. Petersburg Research Institute of emergency, where he was admitted to the department of Intensive Care №3 (toxicology).

On admission the patient's condition was severe. Unconsciousness, lethargic with epi-sodes of agitation, the level of consciousness by Glasgo scale 9. Contacts with difficulties due to the unconsciousness and motor aphasia. In the index finger bite marks in the form of two configurations of point wounds. Swelling and hyperemia of damaged area. At the time of admission moderate myopathy (ptosis) and motor aphasia were noted. Auscultation: breath deep, noisy, all lung fields mass wired wheezing, respiratory rate 20 per minute. Subcompensated respiratory and metabobolic acidosis (pH — 7.29; partial pressure of carbon dioxide in arterial blood 43 mm Hg, decrease true bicarbonate (HCO_3) to 20, 4 mmol/liter, standard bicarbonate (SBC) to 20.37 mmol/l and base deficit (BE ecf) to (-5,9), PaO_2 84 mm Hg). The patient rapidly developed encephalopathy to the level of sopor, coma (GCS 6–7). Myopathy, tachycardia up to 120 beats/min, blood pressure 100/60 mm Hg. Acute respiratory failure progressed rapidly (30 minutes after admission in ICU, deterioration in blood gas and acid base balanced of the blood in the form of progression of respiratory acidosis and hypoxemia — pH — 7,201; ra-CO_2 — 60.3 mm Hg, true values of bicarbonate (HCO_3) 23.8 mmol/l, the standard bicarbonate (SBC) 20.48 mmol/L and base deficit (BE) to 4,4; PaO_2 — 61 mm Hg), in connection with which the patient was connect to the ventilator mode CMV, with parameters: the minute ventilation 8 l/min, PEEP — 5 см. H_2O , FiO_2 — 50%).

лизирован в экстренном порядке в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология).

При поступлении состояние больного тяжелое. Сознание спутанное, заторможен с эпизодами психомоторного возбуждения, уровень сознания по шкале ком Глазго 9 баллов. Контактен с трудом в связи со спутанностью сознания и явлениями моторной афазии. В области указательного пальца следы укуса в виде конфигурации двух точечных ранок, отмечали также отечность и гиперемию. На момент поступления умеренные явления миопатии в виде птоза, явлений моторной афазии. Дыхание глубокое, шумное. Аускультативно жесткое, по всем легочным полям масса проводных хрипов, частота дыхания 20 в минуту. При исследовании кислотно-основного состояния были выявлены изменения в виде развития субкомпенсированного респираторного и метаболического ацидоза ($\text{pH} = 7,29$; напряжение углекислого газа в артериальной крови 43 мм.рт.ст.; снижение истинного бикарбоната (HCO_3) до 20,4 ммоль/л, стандартного бикарбоната (SBC) до 20,37 ммоль/л и дефицита оснований (BE ecf) до (-5,9); pO_2 84 мм рт. ст.). У больного стремительно нарастали явления энцефалопатии до уровня сопора-комы (шкала ком Глазго 6–7 баллов), миопатия, тахикардия до 120 уд/мин, АД составляло 100/60 мм рт. ст., прогрессировали явления ОДН (через 30 минут от момента поступления ухудшение показателей газового и кислотно-основного состава крови в виде прогрессирования респираторного ацидоза и гипоксемии — $\text{pH} = 7,201$; $\text{pCO}_2 = 60,3$ мм рт. ст.; значения истинного бикарбоната (HCO_3) составили 23,8 ммоль/л, стандартного бикарбоната (SBC) до 20,48 ммоль/л и дефицита оснований (BE ecf) до (-4,4); $\text{pO}_2 = 61$ мм рт. ст.), в связи с чем больной был переведен на ИВЛ в принудительных режимах (CMVc параметрами: минутная вентиляция легких 8 л/мин, РЕЕР — 5 см вод. ст., $\text{FiO}_2 = 50\%$). Через 30 минут после перевода больного на ИВЛ газовый и кислотно-основной состав крови: $\text{pH} = 7,254$; $\text{pCO}_2 = 48,3$ мм рт. ст.; значения истинного бикарбоната (HCO_3) составили 21,6 ммоль/л, стандартного бикарбоната (SBC) до 20,2 ммоль/л и дефицита оснований (BE ecf) до (-5,8); $\text{pO}_2 = 88$ мм рт. ст.).

Через 2 часа от момента поступления тяжесть состояния больного усугубилась развитием явлений сердечно-сосудистой недостаточности, что проявлялось снижением АД до 70/40 мм рт. ст., в связи с чем на фоне массивной инфузионной терапии была начата кардиотоническая поддержка введением раствора дофамин из расчета 15 мкг/кг/мин через перфузор. На фоне проводимой инфузионной терапии и кардиотонической поддержки уровень АД поднялся до 130/80 мм рт. ст. с ЧСС 100 уд/мин.

Через 10 часов от момента поступления у больного отмечалась стабилизация показателей центральной гемодинамики (АД на уровне 130/80 мм рт. ст. (без кардиотонической поддержки). Продолжали проведение ИВЛ в принудительных режимах под контролем газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Blood gas and acid base balanced after 30 minutes on mechanical ventilation: $\text{pH} = 7,254$; $\text{PaCO}_2 = 48,3$ mm Hg, the true value of bicarbonate (HCO_3) to 21.6 mmol/l, the standard bicarbonate (SBC) to 20.2 mmol/L and base deficit (BE ecf) to (-5,8); $\text{PaO}_2 = 88$ mm Hg).

After 2 hours from the admission the severity of the patient worsened. Patient developed cardiovascular failure as demonstrated by a decrease in blood pressure to 70/40 mm Hg, treatment included massive infusion therapy and infusion solution of dopamine at 15 mcg/kg/min through Perfusor resulting in blood pressure rising to 130/80 mm Hg with a heart rate of 100 beats/min.

After 10 hours after admission, the central hemodynamics (blood pressure at 130/80 mm Hg (without cardiotoxic support) was stabilized. Mechanical ventilation in CMV mode under controlled blood gas and acid-base balance was continued.

With the purpose of detoxication was conducted hemosorption by apparatus «Gemos-PF» hemosorbent VNIITU using 2 KS 3 at a rate perfusion 80–110 ml/min. Perfusion time was 180 minutes, 15 liters of blood processed.

Infusion therapy was 2.7 l/day with a volume of enteral feeding 1.5 l/day. Infusion therapy consisted of administering colloid and crystalloid solutions at ratios of 1: 3. Other treatments included substratum antihypoxant (cytoflavin 20 ml on 10% — 400.0 glucose solution three times a day) as well as anti-bacterial and desensitization therapies.

In two days after the admittance toxic coagulopathy (INR increase to 1.76, reducing PTI to 62%) was observed and fresh frozen plasma in volume of 600 ml was transfused.

On the 3rd day the positive dynamics in the patient's condition as a reduction encephalopathy (Glasgow coma scale score 14) and improvement of acute respiratory failure became evident, and the respiratory mode on the Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) under the control of blood gas and acid-base state was changed and maintained within the normal range. By the end of day 3 the patient was turned on to the supporting ventilation mode without sacrificing blood gas and acid-base balances.

On day 4 the normalization of hemostasis (PTI — 94%, fibrinogen — 4.76 g/l) occurs. The patient respiratory mode was changed to spontaneous breathing. Positive dynamics observed in the form of reduced encephalopathy (Glasgow coma scale were 15).

On day 5, the patient was transferred to the toxicological department in a state of moderate severity, with no threat to life, where the detoxication therapy and therapy by substrate antihypoxants (cytoflavin, reamberin) was continued.

On the day 7 of treatment the patient was discharged home in satisfactory condition for continued outpatient treatment. 30 days after discharge, the patient has no complaints, and satisfactory condition was evidenced.

Thus, acute poisoning by snake venom (cobra snakebites) is characterized by the development of severe

С детоксикационной целью был проведен сеанс гемосорбции аппаратом «Гемос-ПФ» гемосорбентом ВНИИТУ с использованием 2 колонок КС 3 со скоростью перфузии 80–110 мл/мин. Время перфузии составило 180 мин, обработано крови 15 л.

Инфузионная терапия составила 2,7 л/сут при объеме энтерального питания 1,5 л/сут. Инфузионная терапия включала введение коллоидных и кристаллоидных растворов из соотношения 1:3, проводилось лечение субстратными антигипоксантами (цитофлавин в дозе 20 мл на 10% — 400,0 растворе глюкозы трижды в сутки), а также антибактериальная и десенсибилизирующая терапия.

На 2 сутки у больного отмечали явления токсической коагулопатии (повышение МНО до 1,76, снижения ПТИ до 62%), в связи с чем была произведена трансфузия свежезамороженной плазмы в объеме 600 мл.

На 3-и сутки отмечали положительную динамику в состоянии больного в виде уменьшения явлений токсикогипоксической энцефалопатии (по шкале ком Глазго 14 баллов) и уменьшения явлений ОДН, в связи с чем дыхание больного поддерживалось принудительно-вспомогательными режимами ИВЛ (SIMV) под контролем газового и кислотно-основного состояния крови, которые поддерживали в пределах нормальных значений. К концу 3-х суток больной переведен на вспомогательные режимы ИВЛ без ухудшения показателей газового и кислотно-основного состояния крови.

На 4-е сутки — нормализация показателей гемостаза (ПТИ — 94%, фибриноген — 4,76 г/л). Больной был переведен на самостоятельное дыхание. Положительная динамика отмечена в виде уменьшения явлений энцефалопатии (по шкале ком Глазго значения составили 15 баллов).

На 5-е сутки больной был переведен в токсикологическое отделение в состоянии средней степени тяжести, где ему была продолжена детоксикационная терапия, введение субстратных антигипоксантов (цитофлавин, реамберин).

toxic and hypoxic encephalopathy, toxic myopathy with paresis of the skeletal and respiratory muscles. Toxic manifestations lead to development of acute respiratory failure, acute cardiovascular failure, toxic coagulopathy, severe metabolic disorders. A set of measures of intensive therapy of acute poisoning by snake venom includes common critical care approaches (maintaining respiratory and circulatory life support systems, desensitizing therapy, correction of metabolic disorders through the use of substrate antihypoxants and antibiotic therapy). Available data and our experience clearly demonstrate the promises of these treatments to ensure most favorable outcome of severe poisoning by snake venom.

На 7-е сутки лечения больной был выписан домой в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения. Через 30 дней после выписки больной жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное.

Таким образом, острое отравление ядами животного происхождения (укусы кобр) тяжелой степени характеризуется развитием токсико-гипоксической энцефалопатии, токсической миопатии с парезом скелетной и дыхательной мускулатуры. Токсические проявления также выражаются в развитии острой дыхательной недостаточности, тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, токсической коагулопатии, выраженными метаболическими расстройствами. Комплекс мер интенсивной терапии острого отравления вследствие укуса кобр включает в себя мероприятия на основе общереаниматологических подходов, направленных на поддержание систем жизнеобеспечения (дыхания, кровообращения), десенсибилизирующую терапию, коррекцию метаболических расстройств путем использования субстратных антигипоксантов, антибактериальную терапию. Использование данной методики позволили, на наш взгляд, обеспечить благоприятный исход тяжелого отравления ядом животного происхождения (укус моноклещевой кобры) и сохранить жизнь больного.

Литература

1. Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
2. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., Шестова Г.В., Рутковский Г.В., Малыгин А.Ю. Особенности ранней диагностики и лечения острых отравлений соединениями таллия. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 35–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-35>
3. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
4. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Интенсивная терапия больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием шока. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-18-22>
5. Эллисхорн М.Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. т.2. М.: Медицина; 2003.
6. Линг Л.Л., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б., Трестрейл Д.Х. Секреты токсикологии. М.: Бино; 2006: 376.

References

1. Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N. Integralnye gematologicheskie indeksy i immunologicheskie pokazateli pri ostrykh otravleniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Integral hematological indices and immunological parameters in acute poisoning in children. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]
2. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Ostapenko Yu.N., Shestova G.V., Rutkovsky G.V., Malygin A.Yu. Osobennosti rannei diagnostiki i lecheniya ostrykh otravlenii soedineniyami talliya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Acute severe thallium poisoning: early diagnosis and treatment. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 35–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-35>. [In Russ.]
3. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelnyi distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>. [In Russ.]
4. Stopnitsky A.A., Akalaev R.N. Intensivnaya terapiya bolnykh s otravleniem uksusnoi kislotoi, oslozhnennym razvitiem shoka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Intensive therapy of patients with acetic acid poisoning complicated by shock. *General Reanimatology*].

Poisoning and Intoxication

7. Bernheim A., Lorenzetti E., Licht A., Markwalder K., Schneemann M. Three cases of severe neurotoxicity after cobra bite (Naja kaouthia). *Swiss. Med. Wkly.* 2001; 131 (15-16): 227–228. PMID: 11400547
8. Орлов Б.Н., Омаров Ш.М., Гелашвили Д.Б., Корнева Н.В. Химия и фармакология змеиных ядов (обзор литературы). *Фармакология и токсикология.* 1979; 42 (2): 182–190. PMID: 374112
9. Tsetlin V.I. Snake venom alpha-neurotoxins and other «three-finger» proteins. *Eur. J. Biochem.* 1999; 264 (2): 281–286. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00623.x>. PMID: 10491072
10. Kukhtina V.V., Weise C., Muranova T.A., Starkov V.G., Franke P., Hucho F., Wnendt S., Gillen C., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Muscarinic toxin-like proteins from cobra venom. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (23): 6784–6789. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01775.x>. PMID: 11082188
11. Dufion M.J., Hider R.C. Structure and pharmacology of elapid cytotoxins. *Pharmacol. Ter.* 1988; 36 (1): 1–40. PMID: 3277206
12. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008: 576.
13. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ильяшенко К.К. Эндотоксикоз как содержание постреанимационной болезни при острых отравлениях. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5/6): 48–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-48>
14. Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
15. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Кравцова А.С., Агаджанян К.В. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (1): 56–59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-56>
16. Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченков Ю.В., Алексеев В.Г. Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (5): 70–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>
- 2014; 10 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-18-22>. [In Russ.]
5. Ellenhorn M.D. Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lechenie otravlenii u cheloveka. t.2. [Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. vol.2]. Moscow: Meditsina Publishers; 2003. [In Russ.]
6. Ling L.J., Klark R.F., Erikson T.B., Trestail J.H. Sekrety toksikologii. [Toxicology secrets]. Moscow: Binom; 2006: 376. [In Russ.]
7. Bernheim A., Lorenzetti E., Licht A., Markwalder K., Schneemann M. Three cases of severe neurotoxicity after cobra bite (Naja kaouthia). *Swiss. Med. Wkly.* 2001; 131 (15–16): 227–228. PMID: 11400547
8. Орлов Б.Н., Омаров Ш.М., Гелашвили Д.Б., Корнева Н.В. Химия и фармакология змеиных ядов (обзор литературы). [Chemistry and pharmacology of snake venoms (review of the literature)]. *Farmakologiya i Toksikologiya.* 1979; 42 (2): 182-190. PMID: 374112. [In Russ.]
9. Tsetlin V.I. Snake venom alpha-neurotoxins and other «three-finger» proteins. *Eur. J. Biochem.* 1999; 264 (2): 281–286. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00623.x>. PMID: 10491072
10. Kukhtina V.V., Weise C., Muranova T.A., Starkov V.G., Franke P., Hucho F., Wnendt S., Gillen C., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Muscarinic toxin-like proteins from cobra venom. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (23): 6784–6789. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01775.x>. PMID: 11082188
11. Dufion M.J., Hider R.C. Structure and pharmacology of elapid cytotoxins. *Pharmacol. Ter.* 1988; 36 (1): 1–40. PMID: 3277206
12. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Klinicheskaya toksikologiya. [Clinical toxicology]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 576. [In Russ.]
13. Luzhnikov E.A., Goldfarb Yu.S., Ilyashenko K.K. Endotoksikoz kak sodержание postreanimatsionnoi bolezni pri ostrykh otravleniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Endotoxemia as the contents of postresuscitative disease in acute poisoning. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (5/6): 48–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-48>. [In Russ.]
14. Alekhnovich A.V., Ilyashenko K.K., Elkov A.N., Lezhennina N.F., Livanov A.S. Sravnitel'naya otsenka klinicheskoi effektivnosti antipoksanov u bolnykh s ostryimi otravleniyami psikhotropnymi preparatami. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ.]
15. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., Zhevlakova Yu.A., Kravtsova A.S., Agadzhanian K.V. Nekotorye aspekty formirovaniya sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bolnykh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Some aspects of formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 56–59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-56>. [In Russ.]
16. Selivanova A.V., Yakovlev V.N., Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Alekseyev V.G. Izmeneniya gormonalno-metabolicheskikh pokazatelei u patsientov, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Hormonal and metabolic changes in critically ill patients. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 70–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>. [In Russ.]

Поступила 07.10.14

Submitted 07.10.14

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного 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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

С. В. Туманян¹, Н. Д. Ушакова¹, Д. В. Ярцева²

¹ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

² Ростовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Use of Hepatoprotectors in Patients with Ovarian Cancer

S. V. Tumanyan¹, N. D. Ushakova¹, D. V. Yartseva²

¹ Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

² Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022

Цель — оценить эффективность фармакологической коррекции эндогенной интоксикации у больных раком яичников III–IV стадии в периоперационном периоде. **Материал и методы.** Обследованы 70 больных раком яичников III–IV стадии, в возрасте от 30 до 70 лет, перенесших хирургический этап лечения в условиях общей анестезии. В периоперационном периоде изучены биохимические показатели интоксикации — молекулы средней массы, общая, эффективная концентрация и связывающая способность альбумина, гематологические интегральные индексы интоксикации, С-реактивный белок. **Результаты.** Анализ проведенных исследований показал, что у всех исследуемых больных преморбидный фон характеризовался разной степени выраженности эндогенной интоксикацией (ЭИ), ростом лейкоцитарного индекса интоксикации, гематологического показателя интоксикации, модифицированного гематологического показателя интоксикации, нарушением баланса накопления и связывания избыточно продуцируемых токсических лигандов, интенсификацией продукции белков острой фазы воспаления активацией системного воспалительного ответа, снижением общей реактивности организма. Эти изменения происходят на фоне угнетения общей реактивности организма, неадекватной компенсации интоксикации физиологическими системами детоксикации и нестабильностью гомеостаза. **Заключение.** Использование в составе инфузионной программы метаболической фармакологической коррекции гептрала и Ремаксол неравнозначно способствовало уменьшению активности воспалительной реакции и эффективности коррекции ЭИ у больных РЯ в периоперационном периоде. Использование Ремаксол в условиях снижения общей реактивности организма и выраженной интоксикации у больных раком яичников способствует оптимизации общей реактивности организма, обеспечивая снижение токсического воздействия опухолевой ЭИ. **Ключевые слова:** рак яичников, эндогенная интоксикация, Ремаксол, адеметионин.

Objective: to evaluate the efficiency of pharmacological correction of endogenous intoxication in patients with Stages III–IV ovarian cancer (OC) in the perioperative period. **Subjects and methods.** Thirty-to-70-year-old seventy patients with Stages III–IV OC who had been surgically treated under general anesthesia were examined. The biochemical parameters of intoxication, such as middle-weight molecules, the total, effective concentration and binding capacity of albumin, integral hematological indices of intoxication, and C-reactive protein, were studied in the perioperative period. **Results.** Analysis of the performed tests showed that the premorbid background in all the examinees was characterized by varying degrees of endogenous intoxication (EI), increased leukocytic index of intoxication, hematological index of intoxication, and modified hematological index of intoxication, an imbalance between the accumulation and binding of overproduced toxic ligands, the intensified production of acute-phase inflammatory proteins by the activation of a systemic inflammatory response, and decreased systemic responsiveness. These changes occur with suppressed systemic responsiveness, inadequate intoxication compensation by physiological detoxification systems and hemostatic instability. **Conclusion.** The use of heptral and Remaxol as part of the metabolic pharmacological correction infusion program nonequivalently caused reductions in the activity of an inflammatory response and the efficiency of EI correction in patients with OC in the perioperative period. The administration of Remaxol for systemic hyporesponsiveness and pronounced intoxication in OC patients promoted the optimization of systemic responsiveness, by producing a reduced toxic effect of tumor-associated EI. **Key words:** ovarian cancer, endogenous intoxication, Remaxol, ademethionine.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-49-55

Адрес для корреспонденции:

Туманян Сергей Вартанович
E-mail: stv53@mail.ru

Correspondence to:

Tumanyan Sergey Vartanovich
E-mail: stv53@mail.ru

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 миллионов новых случаев рака, из них более одного миллиона приходится на заболевания женской половой сферы. Рак яичников (РЯ) стабильно занимает 3-е место в структуре онкологической генитальной патологии, уступая по частоте раку эндометрия и шейки матки. По выявляемости в поздних стадиях и смертности от этого заболевания, РЯ лидирует среди онкологических заболеваний женской половой сферы, а смертность от РЯ превышает смертность от рака шейки матки и тела матки вместе взятых. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В России доля рака яичников среди злокачественных новообразований колеблется от 4,9% (в 55–69 лет) до 7,2% (в 40–54 года) и 7,4% (в 15–39 лет). Показатель заболеваемости достигает наибольшего значения (41,2 на 100 000) в возрастной группе 60–64 года. Лечение РЯ является одной из актуальных проблем в клинической онкологии. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении РЯ, смертность от этого заболевания во всем мире составляет 55–65%.

В первый год после установления диагноза, у данных больных, летальность варьирует от 35 до 40%. Такая высокая смертность женщин с РЯ зависит от бессимптомного течения на ранних стадиях заболевания, приводящая к позднему обращению к врачу и выявлению уже распространенных стадий онкологического процесса (до 70%) [1–4].

Среди клинических проявлений раковой болезни важную роль, влияющую на качество жизни пациентов, играет эндогенная интоксикация. Рядом авторов показано, что больные с распространенными и, в частности, с асцитными формами рака яичников, как правило, имеют значительное угнетение иммунного статуса, симптомы анемии и интоксикации. По мнению других авторов, эндогенная интоксикация является полиэтиологическим и полипатогенетическим синдромом, характеризующимся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций — избытка продуктов нормального, либо извращенного обмена веществ или медиаторов клеточного реагирования [5].

Лечение больных РЯ III–IV стадии, сопровождающейся значительной интоксикацией, остается во многих аспектах нерешенной проблемой. Требуется поиск не только эффективной противоопухолевой терапии, но и лекарственных средств, направленных на снижение проявлений эндотоксикоза [6–10].

Цель исследования — оценка эффективности фармакологической коррекции эндогенной интоксикации у больных раком яичников III–IV стадии в периоперационном периоде.

Материал и методы

В целях изучения характера и степени выраженности опухолевой интоксикации проведен анализ обследования 70 больных, с первично выявленным раком яичников III–IV ста-

Introduction

Annually in the world 12.7 million of patients are newly diagnosed with cancer, of whom more than one million account for gynecological malignancies. Ovarian cancer (OC) is constantly on the third place among genital cancers, and endometrial cancer and cervical cancers are second in frequencies. OC is the leader in late-stage detected malignancies and mortality in women with malignancies, with mortality rate exceeding the death rate from cancers of the cervix and uterus combined. Malignant ovarian tumors occur in women of all ages starting from infancy. In Russia the proportion of ovarian cancer among malignant tumors is ranged from 4.9% (55–69 years old patients) to 7.2% (40–54 years) and 7.4% (in 15–39 years). The incidence is highest (41.2 per 100 000) in the age group of 60–64 years. Treatment of OC is one of the important problems in clinical oncology. Despite advances in diagnosis and treatment of OC, the mortality rate from this disease worldwide is 55–65%.

In the first year after diagnosis in these patients, mortality ranges from 35 to 40%. The high mortality rate of women with OC is due to absence of symptoms from the early stages of the disease, which leads to delay in seeking medical attention. Identification of the tumor most commonly occurs, when it has already spread throughout the body (70%) [1–4].

Among the clinical manifestations of cancer endogenous intoxication has a significant impact on the quality of life of patients. Several authors demonstrated that patients with advanced and particularly ascites of OC, as a rule, have a significantly compromised immune system along with intoxication symptoms of anemia. According to other authors, endogenous intoxication is polyetiological and «polypathogenetic» syndrome is characterized by the accumulation in tissues and biological fluids of endogenous toxic substances — surplus products of normal or perverted metabolism, or mediators of cell responses [5].

Treatment of patients with stage III–IV OC accompanied by significant intoxication remains in many respects a hard, non-solved task. OC treatment requires not only an effective anti-tumor therapy, but also drugs toward reducing the manifestations of endotoxemia [6–10].

The purpose of our study was the assessment of effectiveness of pharmacological correction of endogenous intoxication in patients with stage III–IV OC in the perioperative period.

Materials and Methods

To explore the nature and severity of the tumor intoxication the survey of 70 patients diagnosed with primary stage III–IV OC in age from 30 to 70 years was analyzed. Patients with severe comorbidities in the stage of decompensation were excluded. Integral assessment of prognosis and severity were performed by SAPS II and SOFA scoring.

After various options of chemotherapy, patients were underwent a surgical stage of treatment by standard cytoreduction (supravaginal hysterectomy, resection or extirpation of the greater omentum). In order to reduce the appearance of premorbid modi-

дии в возрасте от 30 до 70 лет. Из исследования были исключены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации. Интегральная оценка прогноза и тяжести состояния оценивались по шкалам SAPS II и SOFA.

После различных вариантов химиотерапии проведен хирургический этап лечения в объеме стандартной циторедукции (надвлагалищной ампутации матки, резекции или экстирпации большого сальника). С целью уменьшения проявлений измененного преморбидного фона и эндотоксикоза инфузионная программа у больных предусматривала предварительную коррекцию гиповолемии на операционном столе, до начала хирургического лечения, сбалансированными кристаллоидными растворами и растворами гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) равными частями, с увеличением объема инфузий на 15% от ОЦК с учетом метода анестезии. Больные оперированы в условиях общей анестезии с использованием севофлюрана 1,3–1,6 МАК воздушно-кислородной смесью (lowflow anesthesia). Операционную кровопотерю возмещали на 150%. Использовали те же растворы в соотношении 1:1. Всего потребовалось $32,6 \pm 1,2$ мл•кг инфузий. При большем объеме кровопотери — свежемороженой плазмой (СЗП), ГЭК и сбалансированными кристаллоидными растворами в соотношении 1:1:1. Общий объем инфузий составил $43,6 \pm 1,4$ мл•кг. В первые трое суток инфузионное обеспечение дополняли различными вариантами метаболической коррекции. С этой целью в состав инфузионной программы половине больных ($n=35$) был включен Ремаксол® в дозе 800 мл•сутки, другой половине ($n=35$) — адemetионин (гептрал) в дозе 800 мг•сутки. Группу сравнения составили 20 здоровых женщин. Общий объем инфузионной программы не превышал $17,34 \pm 1,4$ мл•кг. В ближайшем послеоперационном периоде в обеих группах баллы по шкале SAPS II колебались от 8 до 9, по SOFA — от 3 до 4.

Материалом исследования служила кровь (плазма, эритроциты). Забор крови проводили из локтевой вены в утреннее время, натощак за сутки до операции, на 2-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Кровь собирали в стеклянные пробирки, содержащие раствор гепарина (1000 ЕД/мл) из расчета 0,05 мл раствора на 1 мл крови, после чего центрифугировали 20 мин. при 1500 об/мин. Оценивали уровень С — реактивного белка. Исследовали биохимические показатели интоксикации — молекулы средней массы (МСМ), общую и эффективную концентрацию, связывающую способность альбумина (ОКА, ЭКА, РСА), ОКА определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург). ЭКА — модифицированным методом с использованием конго красного [11]. Резерв связывающей способности альбумина (РСА) оценивали как отношение ЭКА/ОКА•100%, что соответствовало отношению свободных величин пула связей молекул альбумина к общему количеству его связей [5]. Коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, рассчитывали по формуле $KI = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [5]. Индекс токсичности по формуле $IT = (ОКА/ЭКА) - 1$. МСМ в плазме крови исследовали по модифицированному методу [12], что позволяло судить о гидрофильном компоненте токсичности. Наряду с общеклиническим обследованием по данным гемограммы был проведен расчет интегральных индексов интоксикации — лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [13], гематологического показателя интоксикации (ГПИ) [14]. $ГПИ = ЛИИ \times Кл \times Кс$, где Кл — поправочный коэффициент на лейкоцитоз, Кс — поправочный коэффициент на СОЭ определяемые по таблицам (Львова Л. В. Харьковская школа фтизиатрии: штрихи к портрету / Л. В. Львова // Провизор. — 2004. — №22. — Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N22/art_12.htm?part_code=72&art_code=4492), индекс реактивности организма (ИРО), реактивный ответ нейтрофилов (РОН) [15], модифицированный гематологический показатель интоксикации (ГПИм) (приоритетная справка № 2013142420/15 (065011) от 17.09.2013).

fied endotoxemia in patients with infusion program pre-correction of hypovolemia on the operating table prior to surgery was performed to balance crystalloid solutions and solutions of hydroxyethyl starch (HES) in equal parts, with increased infusion of 15% of BCC. Patients were operated under general anesthesia using sevoflurane 1.3–1.6 IAC air-oxygen mixture (low-flow anesthesia). Intraoperative blood loss was compensated by 150%. The infused solutions were used in the ratio 1:1 at a volume of 32.6 ± 1.2 ml/kg. With a larger volume of blood loss the fresh frozen plasma (FFP), HES and balanced crystalloid solutions in the ratio 1:1:1 were deployed at a total volume of infusion of 43.6 ± 1.4 ml/kg. In the first three days of infusion it was supplemented with metabolic correction. For this purpose, the program of the infusion in half of patients ($n=35$) included Remaksol®, 800 ml/day, the other half ($n=35$) received ademethionine (geptral), 800 mg/day. The comparison group included 20 healthy women. The total volume of infusion did not exceed 17.34 ± 1.4 ml•kg. In the immediate postoperative period in both groups the score of SAPS II ranged from 8 to 9, whereas SOFA ranged from 3 to 4.

Blood sampling was carried out from the cubital vein in the morning on an empty stomach one day prior to surgery, on the 2nd and 5th postoperative day. Blood was collected into glass tubes containing heparin solution (1000 U / ml) at a rate of 0.05 ml per 1 ml of blood, then the harvested specimens were centrifuged for 20 minutes at 1500 rev/min. The levels of C-reactive protein were evaluated along with the biochemical indicators of intoxication — the average mass molecules (MSM), a common and effective albumin binding capacity (TAC, ECA, SAR). TAC was determined by standardized colorimetric method using a reagent kit «Olvex Diagnosticum» (St. Petersburg). ECA parameter was evaluated by modified method using Congo red [7]. Reserve albumin binding capacity (PCA) was estimated as the ratio of the (ECA / OKA)×100%. PCA values corresponded to relative free pool of albumin molecules bound to the total number of its links [5]. Coefficient of intoxication, reflecting the balance between accumulation and binding of toxic ligands was estimated by the formula $CI = (MSM_{254} / ECA) \times 1000$ [5]. Toxicity index was estimated according to the formula of $IT - 1$. MSM in blood plasma was investigated by the modified method [12], which allowed the considering hydrophilic component toxicity. In addition to clinical examination according to the hemogram the integral index of intoxication — leukocyte intoxication index (LII) [13] and hematological parameters of intoxication (HPI) [14] were calculated. $GPI = LII \times Kc \times Kd$, where CI — correction factor for leukocytosis, Kc — correcting factor for ESR as showed in the [15]. The reactivity index (RI), a reactive response of neutrophils (RON) [11], modified hematologic parameter of intoxication (GPIm) (priority certificate № 2013142420/15 (065011) from 09.17.2013) were counted according to formula $GPIm = CL \times TBE \times COP \times KTP \times Kkod$, where colloid oncotic pressure (COP) and transient tolerance to tissue hypoxia and hypercapnia (TTGG) based on the results of the sample rod were considered.

Statistical calculations were performed using the Microsoft Excel XP, and arithmetic mean of the total sample and the error of the arithmetic mean were calculated. The differences of mean values were considered significant at $P < 0,05$ by a Student's t test — when comparing the frequencies of different parameters in the analyzed groups.

Results and Discussion

Analysis of the study showed that in all patients a premorbid background was characterized by varying degrees of severity of clinical manifestations of endogenous intoxication (EI): general weakness, fatigue, nausea, vomiting, loss of appetite until anorexia, fever, fever, pain in the muscles or joints, decreased mental and physical activity, sleep disorders. In a laboratory study (Table. 1), the raising

Poisoning and Intoxication

Таблица 1. Показатели интоксикации у больных раком яичников до операции ($M \pm m$).
Table 1. Intoxication in patients with ovarian cancer before surgery ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups		
	healthy ($n=20$)	hepttral ($n=35$)	remaxol ($n=35$)
MSM ₂₅₄ , u.a.	0.251±0.007	0.351±0.045 *	0.354±0.042*
MSM ₂₈₀ , u.a.	0.233±0.008	0.393±0.052*	0.389±0.049*
CI, u.a.	6.81±0.19	12.1±0.49*	13.1±0.68*
CRP, mg/l	3.4±1.4	16.5±2.7*	16.3±2.8*
TAC, g/l	44.6±1.03	41.5±1.62*	41.3±1.48*
ECA, g/l	34.7±1.20	26.4±2.91*	26.7±2.86*
SAR, %	77.8±5.4	63.7±6.7*	64.6±6.8*
IT, u.a.	0.28±0.06	0.58±0.07*	0.56±0.09*
LII, u.a.	1.3±0.5	2.5±0.8*	2.4±0.8*
HPI, u.a.	0.62±0.09	2.4±0.6*	2.5±0.6*
HPI m, u.a.	1.3±0.5	4.3±0.7*	4.2±1.8*
RI, u.a.	74±3.5	40.3±5.2*	40.5±4.2*
RON, u.a.	8.10±3.34	29.4±4.61*	29.7±3.98*

Note (примечание). Here and in Table 2 (здесь и в табл. 2): parameters — показатели; values of parameters in groups — значение показателей в группах; healthy — здоровые; hepttral — Гептрал; Remaxol — Ремаксол; MSM (average molecular weight) — молекулы средней массы; u.a. (arbitrary units) — условные единицы; CI (coefficient of intoxication) — коэффициент интоксикации; CRP (C-reactive protein) — С-реактивный белок; TAC (total albumin concentration) — общая концентрация альбумина; ECA (effective concentration of albumin) — эффективная концентрация альбумина; SAR (reserve albumin binding capacity) — резерв связывающей способности альбумина; IT (index toxemia) — индекс токсемии; LII (leukocyte index of intoxication) — лейкоцитарный индекс интоксикации; HPI (hematologic parameter of intoxication) — гематологический показатель интоксикации; HPI m (modified hematologic parameter of intoxication) — модифицированный гематологический показатель интоксикации; RI (reactivity index) — индекс реактивности организма; RON (reactive response of neutrophils) — реактивный ответ нейтрофилов. * — Significant differences compared with healthy subjects ($P<0,05$) — достоверность отличий в сравнении со здоровыми людьми ($P<0,05$).

ГПИМ = ЛИИ × КЛ × КС × КЭ × КТр × Ккод,
 где дополнительно учитывается коллоидно-онкотическое давление (КОД) и транзитная толерантность к тканевой гипоксии и гиперкапнии (ТТГТ) по результатам пробы Штанге.

Статистические расчеты выполняли с использованием программ Microsoft Excel XP, вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности, погрешность среднего арифметического. Различия средних величин считали достоверными при $p<0,05$, для сравнения частот различных признаков в анализируемых группах применяли критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ проведенных исследований показал, что у всех исследуемых больных преморбидный фон характеризовался разной степени выраженности клиническими проявлениями эндогенной интоксикации (ЭИ): общей слабостью, повышением утомляемости, тошнотой, рвотой, снижением аппетита вплоть до анорексии, повышением температуры, лихорадкой, болезненностью в мышцах или суставах, снижением психической и физической активности, нарушением сна и пр. При лабораторном исследовании (табл. 1) это находило подтверждение в виде подъема уровня ЛИИ на 50% ($p<0,05$), ГПИ на 53% ($p<0,05$) и ГПИМ на 180% ($p<0,05$). Регистрировали повышение КИ на 85,3% ($p<0,05$) и ИТ на 107,2% ($p<0,05$), снижение ИРО на 45,4% ($p<0,05$), с субкомпенсацией физиологических систем детоксикации, характеризующейся значительным ростом РОН на 265% ($p<0,05$). Также, более чем в 40% случаев, фиксировали повышение уровня MSM₂₅₄

in the level of FRI 50% ($P<0.05$), GPI 53% ($P<0.05$), GPI m 180% ($P<0.05$) were observed. CI parameter demonstrated an increase of 85.3% ($P<0.05$) and IT of 107.2% ($P<0.05$)/ and decrease in EDI up to 45.4% ($P<0.05$), with a subcompensation of physiological detoxification systems characterized by a significant increase in RON to 265% ($P<0.05$). In addition, more than 40% of the increase was observed in fixed MSM₂₅₄ and 68% in MSM₂₈₀ parameter ($P<0,05$). A substantial reduction in ECA to 7% ($P<0,05$) and XRD at 10% ($P<0,05$), against the background for a relatively stable time were observed. These changes were accompanied by severe systemic inflammatory response, with increasing the concentration of C — reactive protein by 200% ($P<0.05$).

Variety of options for pharmacological correction of altered metabolism helped to reduce nausea and vomiting and other clinical manifestations of EI, transforming the parameters studied to levels of a perioperative period. When analyzing the results of the study it was revealed that on the second day after surgery in patients receiving remaxol LII reached normal values with a decrease from baseline to 16.6%, and RON was 35% ($P<0.05$), whereas the EDI increased by 47.4% ($P<0,05$). GPI values and GPI m did not undergo significant changes. There was increases in TAC and ECA parameters, against which the CI decreased by 25.9% and 17.8% of IT, respectively ($P<0.05$). This evolution was maintained at a later stage of the study. At these stages on days 2 and 5 of the perioperative period in patients receiving remaxol the decreased levels of C — reactive protein by 42.9 and 57% ($P<0.05$) were observed.

Таблица 2. Показатели интоксикации у больных раком яичников на этапах исследования ($M \pm m$).
Table 2. Indicators of intoxication in patients with ovarian cancer during the study ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters on the stages of study					
	before the surgery		after the operation			
	Heptral	Remazol	day 2		day 5	
			Heptral	Remaxol	Heptral	Remaxol
MSM ₂₅₄ , u.a.	0.351±0.045 *	0.354±0.042*	0.323±0.03	0.279±0.02*	0.289±0.04*	0.265±0.02**
MSM ₂₈₀ , u.a.	0.393±0.052*	0.389±0.049*	0.353±0.03*	0.329±0.03*	0.303±0.02*	0.256±0.04*
CI, u.a.	12.1±0.49	13.1±0.68	11.7±0.47	9.7±0.54*	9.6±0.45*	7.9±0.34*
CRP, mg/l	16.5±2.7	16.3±2.8	10.4±1.1*	7.5±1.2*	7.3±1.4*	6.2±1.2*
TAC, g/l	41.5±1.62	41.3±1.48	40.5±1.24	42.7±1.13*	42.3±1.17*	43.7±1.42*
ECA, g/l	26.4±2.91	26.7±2.86	26.8±2.27	28.7±2.15*	28.2±3.15*	31.8±3.24*
SAR, %	63.7±6.7	64.6±6.8	66.5±2.7	67.8±3.4	67.6±5.1	73.8±4.2
IT, u.a.	0.58±0.07	0.56±0.05	0.49±0.05	0.46±0.04	0.48±0.06	0.36±0.04
LII, u.a.	2.5±0.8	2.4±0.6	2.7±0.7*	2.0±0.6*	1.6±0.3*	1.2±0.2*
GPI, u.a.	2.4±0.6	2.5±0.8	10.5±1.3 *	3.4±1.2	3.3±0.7*	1.2±0.6*
GPI m, u.a.	4.3±0.7	4.2±1.8	15.5±4.6*	5.9±2.6	6.5±1.7*	2.9±0.4*
EDI, u.a.	40.3±5.2	40.5±4.2	44.6±5.2	59.7±4.6*	56.3±3.7*	65.8±4.2*
RON, u.a.	29.4±4.6	29.7±3.9	25.7±3.8	19.3±4.4*	17.2±3.2*	16.1±3.7*

Note (примечание): before surgery — до операции; after operation — после операции; 2 days — 2-е сутки; 5 days — 5-е сутки; Heptral — Гептрал; Remaxol — Ремаксол.

и в 68% — МСМ₂₈₀ ($p < 0,05$). Отмечали существенное снижение ЭКА на 7% ($p < 0,05$) и РСА на 10% ($p < 0,05$), на фоне относительно стабильной ОКА. Указанные изменения сопровождались выраженной системной воспалительной реакцией, с увеличением концентрации С-реактивного белка на 200% ($p < 0,05$).

Использование различных вариантов метаболической фармакологической коррекции способствовало уменьшению тошноты и рвоты и других клинических проявлений ЭИ, трансформированию исследуемых показателей в периоперационном периоде. Однако указанные величины в группах менялись неоднозначно. Так, при анализе результатов исследования выявлено, что уже на вторые сутки после хирургического лечения в группе больных, где в состав инфузионной программы был включен Ремаксол, средние значения ЛИИ достигали нормальных величин со снижением от исходных до 16,6%, и РОН на 35% ($p < 0,05$), а ИРО увеличивался на 47,4% ($p < 0,05$). Значения ГПИ и ГПИМ не претерпевали существенных изменений. Возраста ОКА и ЭКА, на фоне которых снижались КИ на 25,9% и ИТ на 17,8%, соответственно ($p < 0,05$). Указанная динамика сохранялась на последующем этапе исследования. На этих же этапах выявлено, что на 2-е и 5-е сутки периоперационного периода в группе больных, где использовали Ремаксол, отмечено снижение С-реактивного белка на 42,9 и 57% ($p < 0,05$). Следовательно, у этой группы больных отмечали постоянство общей реактивности организма с компенсацией ЭИ физиологическими системами детоксикации.

В группе больных, у которых метаболическая фармакологическая составляющая инфузионной программы реализовывалась гептралом на 2-е сутки периоперационного периода отмечали лишь понижение ЛИИ на 11,1%, С-реактивного белка на 23,8% ($p < 0,05$) и МСМ₂₈₀ на 42,2% ($p < 0,05$). Значения ГПИ и ГПИМ, наоборот, существенно увеличивались. Остальные по-

Consequently, the group of patients receiving remaxol, there was consistency reactivity compensation of EI parameter of the physiological detoxification system.

In the group of patients in which the pharmacological infusion program included Heptral on day 2 of the perioperative period only LII decrease by 11.1%, C — reactive protein by 23.8% ($P < 0.05$) and MSM₂₈₀ 42.2% ($P < 0.05$) were observed. On the contrary, GPI and GPIm values were significantly increased. Other parameters were not significantly different from the original premorbid background. Lowering the studied variables in this group of patients occurred in the last phase of the study (Table. 2).

Thus, the study showed that the dynamics of the studied parameters were largely dependent on the nature of a metabolic infusion program. A recovery of albumin transport function was directly related to a decrease in the severity of the clinical manifestations of EI. We noted that when using remaxol significantly higher values of ECA and OKA were observed than using the geptrala. The reason of this is not only a lower load of a transport systems in patients treated with remaxol but rather decreasing the level of apterations with a subsequent stabilization of albumin transport function. Therefore, the increase in the number of available points in the total pool of albumin molecules can not be attributed exclusively to an increase in protein in the blood plasma of patients with OC, and it also reflects the decreases in symptoms of EI severity. On the other hand, distinct increases in TAC and ECA reflect the effective infusion of pharmacological correction of metabolic program of EI. These data correlate with the results of the study of molecules of average weight and hematological parameters of intoxication in these patients, as markers of EI (Table 2).

Conclusion

Presented data show that initially in OC patients the malignancy is accompanied with the development of intox-

казатели не имели достоверных различий с исходными. Понижение исследуемых величин в этой группе больных происходило на последнем этапе исследования (табл. 2).

Проведенное исследование показало, что динамика изучаемых показателей в значительной степени зависела от характера метаболической инфузионной программы. А восстановление транспортной функции альбумина непосредственно соотносилось со снижением выраженности клинических проявлений ЭИ и уменьшением тяжести состояния больных. Обращало на себя внимание, что при использовании Ремаксол отмечены достоверно более высокие значения ЭКА и ОКА, чем при использовании гептрала. Причиной этому может служить не только более низкая загруженность транспортных систем у больных, получавших Ремаксол, но и нивелирование нарушений и последующая стабилизация транспортной функции альбумина. Следовательно, можно говорить, что увеличение количества свободных центров в общем пуле молекул альбумина не может быть объяснено исключительно увеличением содержанием белка в плазме крови больных РЯ, а является также отражением уменьшения выраженности проявлений ЭИ. С другой стороны, отчетливое повышение ОКА и ЭКА свидетельствует об эффективности метаболической фармакологической коррекции ЭИ. Приведенные данные коррелируют с результатами исследования молекул средней массы и гематологических показателей интоксикации у данных больных, как маркеров ЭИ (табл. 2).

Заключение

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют, что исходно у женщин течение РЯ сопровождается развитием опухолевой интоксикации, характеризующиеся ростом ЛИИ, ГПИ, ГПИМ, нарушением баланса накопления и связывания избыточно продуцируемых токсических лигандов, интенсификацией продукции белков острой фазы воспаления. Следовательно, данные клинических и лабораторных исследований указывают на «загруженность» активных центров альбумина (реакционно способных участков) и на избыточность аутолиза, и увеличение продукции тканевого распада с накоплением токсинов. Указанные изменения происходят на фоне угнетения общей реактивности организма, неадекватной компенсации интоксикации физиологическими системами детоксикации и нестабильностью гомеостаза. Использование в составе инфузионной программы метаболической фармакологической коррекции гептралом и Ремаксолом неравнозначно способствовало уменьшению активности воспалительной реакции и эффективности коррекции ЭИ у больных РЯ в периоперационном периоде. Так, установлено, что при включении в состав инфузионной программы Ремаксол происходит более выраженное и быстрое снижение метаболических нарушений, чем при использовании гептрала. Это

проявлялось в снижении как уровня воспалительных изменений, так и эндотоксикоза. По всей вероятности, это обусловлено мощной системой энергопродукции, которая образуется в результате преобразования сукцината в организме больных, а также других метаболических компонентов, входящих в состав Ремаксол, необходимых для обеспечения жизнедеятельности в целом. В условиях возрастания нагрузки на органы детоксикации, и, в частности, печень, энергообеспечение поддерживается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность энергопродукции при этом в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, обеспечивая широкий диапазон неспецифического лечебного воздействия Ремаксол. Динамика показателей, характеризующих лабораторные критерии ЭИ, свидетельствовала о послеоперационной компенсации метаболических нарушений, повышении клинической эффективности лечения и предотвращению прогрессирования ракового эндотоксикоза. Следовательно, инфузионная терапия, включающая в себя Ремаксол, позволила качественно и достоверно улучшить состояние больных РЯ в периоперационном периоде.

проявлялось в снижении как уровня воспалительных изменений, так и эндотоксикоза. По всей вероятности, это обусловлено мощной системой энергопродукции, которая образуется в результате преобразования сукцината в организме больных, а также других метаболических компонентов, входящих в состав Ремаксол, необходимых для обеспечения жизнедеятельности в целом. В условиях возрастания нагрузки на органы детоксикации, и, в частности, печень, энергообеспечение поддерживается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность энергопродукции при этом в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, обеспечивая широкий диапазон неспецифического лечебного воздействия Ремаксол. Динамика показателей, характеризующих лабораторные критерии ЭИ, свидетельствовала о послеоперационной компенсации метаболических нарушений, повышении клинической эффективности лечения и предотвращению прогрессирования ракового эндотоксикоза. Следовательно, инфузионная терапия, включающая в себя Ремаксол, позволила качественно и достоверно улучшить состояние больных РЯ в периоперационном периоде.

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.; 2013: 17–26.
3. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012; 1: 18–23.
4. Мелько А.И., Кира Е.Ф., Ушаков И.И. Роль хирургических вмешательств в лечении рака яичников IV стадии (аналитический обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 19 (1): 16–21.
5. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычникова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнов С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. *Клин. лаб. диагностика*. 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873
6. Винокуров В.Л., Юркова Л.Е., Буинякова А.И., Максимов С.Я. Современные аспекты химиотерапии распространенного рака яичников. Мат-лы науч.-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению рака яичников». Великий Новгород, 17–18 мая 2001. 86–88.
7. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
8. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
9. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>
10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
11. Мельник И.А., Барановский П.В., Нестеренко Л.И. Новый способ оценки транспортной функции сывороточного альбумина. *Лаб. дело*. 1985; 4: 202–204. PMID: 2582185
12. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб. дело*. 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672
13. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин. лаб. диагностика*. 2006; 6: 50–53. PMID: 16875133
14. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Здоровье Украины*. 2009; 19 (6): 51–57.
15. Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией. *Клин. лаб. диагностика*. 1999; 5: 47–49. PMID: 10399437

Поступила 04.09.14

References

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (red.). Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu. [The state of cancer care to Russia's population in 2012]. Moscow; 2013: 17–26. [In Russ.]
3. Aksel E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoi polovoi sfery. [Statistics of malignant tumors of female reproductive system]. *Onkoginekologiya*. 2012; 1: 18–23. [In Russ.]
4. Melko A.I., Kira E.F., Ushakov I.I. Rol khirurgicheskikh vmeshatelstv v lechenii raka yaichnikov IV stadii (analitichesky obzor literatury). [The role of surgery in the treatment of stage IV ovarian cancer (literature analytical overview)]. *Vestnik RONTs Imeni N.N.Blokhina RAMN*. 2008; 19 (1): 16–21. [In Russ.]
5. Matveyev S.B., Spiridonova T.G., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnov S.V., Golikov P.P. Kriterii otsenki endogennoi intoksikatsii pri ozhogovoi travme. [The evaluation criteria for endogenous intoxication in burn trauma]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873. [In Russ.]
6. Vinokurov V.L., Yurkova L.E., Buinyakova A.I., Maksimov S.Ya. Sovremennye aspekty khimioterapii rasprostranennogo raka yaichnikov. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Novye podkhody k skringingu, diagnostike i lecheniyu yaichnikov». Veliky Novgorod, 17–18 maya 2001. [Current aspects of chemotherapy for disseminated ovarian cancer. Proceedings of the Scientific and Practical Conference on Novel Approaches to Screening, Diagnosis, and Treatment of Ovarian Cancer, Veliky Novgorod, 17–18 May 2001] 86–88. [In Russ.]
7. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroystv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]
8. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelnyi distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>. [In Russ.]
9. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Primenenie plazmafereza v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>. [In Russ.]
10. 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.]
11. Melnik I.A., Baranovsky P.V., Nesterenko L.I. Novyi sposob otsenki transportnoi funktsii syvorotochnogo albumina. [New method of evaluating the transport function of serum albumin]. *Laboratornoe Delo*. 1985; 4: 202–204. PMID: 2582185. [In Russ.]
12. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Opyt ispolzovaniya pokazatelei srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detei. [Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children]. *Laboratornoe Delo*. 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672. [In Russ.]
13. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Pokazатели krovi i leukotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitelnykh, gnoynykh i gnoino-destruktyvnykh zabolevaniyakh. [The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 6: 50–53. PMID: 16875133. [In Russ.]
14. Speransky I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. Obschyy analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integralnye indeksy intoksikatsii kak kriterii otsenki tyazhesti techeniya endogennoi intoksikatsii, ee oslozhnenii i effektivnosti provodimogo lecheniya. [Complete blood count: Have all of its possibilities been exhausted? Integral intoxication indices as measures of the severity of endogenous intoxication, its complications, and the efficiency of performed treatment]. *Zdorovyie Ukrainy*. 2009; 19 (6): 51–57. [In Russ.]
15. Mustafina Zh.G., Kramarenko Yu.S., Kobtseva V.Yu. Integralnye gematologicheskie pokazateli v otsenke immunologicheskoi reaktivnosti organizma u bolnykh s oftalmopatologiei. [Integral hematological indices in assessing body immunological reactivity in patients with ophthalmic pathology]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 1999; 5: 47–49. PMID: 10399437. [In Russ.]

Submitted 04.09.14

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА АММИАКЭКСКРЕТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П. Н. Савилов^{1,3}, Д. В. Молчанов^{1,2}

¹ Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² НИИ клинической педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

³ Тамбовская центральная республиканская больница, Тамбов, Россия
Тамбовская область, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4

Impact of Hyperbaric Oxygenation on Renal Ammonia Excretion during Experimental Liver Resection

P. N. Savilov^{1,3}, D. V. Molchanov^{1,2}

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia
10, Studencheskaya St., Voronezh 394036

² Research Institute of Clinical Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
2, Taldomskaya St., Moscow 125412

³ Tambov Central Republican Hospital, Tambov, Russia
4, Polevaya St., Pokrovo-Prigorodnoe Rural Settlement, Tambov Region

Цель исследования — изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на аммиакэксcretирующую функцию почек при резекции печени (РП). **Материал и методы.** Опыты проведены на 138 половозрелых крысах (самках). ГБО проводили в режиме 3 ата, 50 мин, трехкратно, один сеанс в сутки после РП (15–20% от массы органа). Объектами исследования служили почки, кровь (aorta, v.renalis), моча. Определяли содержание аммиака, глутамина, мочевины. **Результаты.** ГБО, устраняя послеоперационную артериальную гипераммониемию, стимулирует экскрецию ионов аммония с мочой. Это достигается ликвидацией в условиях ГБО ингибирующего влияния РП на секрецию аммиака в почечные канальцы и активацией в нефроцитах внутриклеточного аммонийного цикла, в том числе и не сопряженного с дезамидированием «артериального» глутамина. Одновременно ГБО усиливает активирующее влияние РП на глутаминовый цикл в почках преимущественно на счет увеличения образования «почечного глутамина» и его поступление из них в кровоток. В условиях ГБО усиливается стимулирующее влияние РП на реабсорбцию в почках мочевины, но, в отличие от неоксигенированных крыс снижения экскреции мочевины с мочой не происходит, благодаря увеличению концентрации мочевины в артериальной крови. Прекращение гипероксического воздействия на организм восстанавливает реабсорбцию мочевины в почках при сохранении стимулирующего влияния ГБО на образование мочевины нефроцитами и ее инкрецию из них в кровоток. **Ключевые слова:** гипероксия, резекция печени, почки, аммиак, экскреция.

Objective: to study the impact of hyperbaric oxygenation (HBO) on renal ammonia excretion during liver resection (LR). **Material and methods.** Experiments were carried out on 138 pubescent rats (females). Three HBO sessions were performed at 3 ATA lasting 50 min once daily after LR (15–20% of the liver weight). The kidney, blood (aorta, v. renalis), and urine were examined. The levels of ammonia, glutamine, and urea were measured. **Results.** By eliminating postoperative arterial hyperammonemia, HBO stimulates urinary ammonia ion excretion. This is achieved through elimination of the inhibitory effect of LR under HBO on ammonia secretion into the renal tubules and through activation of intracellular ammoniogenesis in nephrocytes, including that uncoupled with arterial glutamine deamidation. HBO potentiates simultaneously the activating effect of LR on the glutamine cycle in the kidneys mainly through the hyperproduction of renal glutamine and its influx from them into the bloodstream. HBO enhances the stimulatory effect of LR on urea reabsorption in the kidneys, but, unlike non-oxygenated rats, there was no reduction in urine urea excretion due to increased arterial blood urea concentrations. Termination of the body's exposure to hyperoxia restores urea reabsorption in the kidneys with the persisting stimulatory impact of HBO on the formation of urea by nephrocytes and its incretion from the latter into the bloodstream. **Key words:** hyperoxia, liver resection, kidneys, ammonia, excretion.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-56-63

Адрес для корреспонденции:

Савилов Павел Николаевич
E-mail: p_savilov@rambler.ru

Correspondence to:

Savilov Pavel Nikolaevich
E-mail: p_savilov@rambler.ru

Нарушения метаболизма и функции почек при критических состояниях являются одной из актуальных проблем реаниматологии [1–3].

Как известно, одной из функций почек является выведение из организма аммиака, одного из конечных продуктов белкового обмена [4]. В здоровом организме аммиак доставляется артериальной кровью к почкам в двух формах: свободной и связанной. В норме концентрация свободного аммиака в артериальной крови млекопитающих ничтожно мала, по сравнению с его концентрацией в моче [5, 6]. Поэтому при оценке аммиакэкскретирующей способности почек она традиционно не берется во внимание [4, 7]. Основным поставщиком аммиака в почечные канальцы является глутамин — одна из обратимых форм связывания аммиака в организме млекопитающих [4]. В результате дезамидирования глутамина в почках образуется аммиак [5], секретируемый в почечные канальцы. В почечных канальцах аммиак, секретированный нефроцитами, присоединяет протон водорода, превращаясь в ион аммония [4, 7], который выводится с мочой из организма. Мочевина в неизменном виде выводится с мочой из организма за исключением той части, которая реабсорбируется в кровь, принимая участие в формировании противоточно-множительной системы [4].

Исследованиями установлено, что элиминация избытка аммиака почками из организма при эндогенной аммиачной интоксикации не эффективна [8] и сопровождается нарушением кинетики азотистых метаболитов в самих почках [9]. Одним из способов лечения эндогенной аммиачной интоксикации является гипербарическая оксигенация (ГБО) [10]. При этом установлена ее способность не только стимулировать реакции обезвреживания аммиака в печени [11, 12], но и регулировать внепеченочные механизмы элиминации его повышенной концентрации из крови органами портальной системы [13, 14]. Однако реакция аммиакэкскретирующей функции почек на гипероксическое воздействие при патологии печени в настоящее время не исследована.

Цель работы — изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени.

Материал и методы

Опыты проведены на 138 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени (РП) осуществляли под эфирным наркозом, удаляя электроножом часть левой доли печени, что составляло 15–20% массы органа. Гипербарическую оксигенацию (ГБО) проводили медицинским кислородом трехкратно в режиме 3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки. Первый сеанс начинали через 4–8, второй и третий, соответственно, через 24 и 48 часов после РП. Животные были разделены на 7 серий опытов. 1 серия — интактные животные (норма); 2, 3, 4 серии — животные исследованные, соответственно, на 3-й, 7-й и 14-е сутки после РП. Эти серии служили контролем для выявления «чистого» эффекта ГБО. 5, 6, 7 серии — оксигенированные животные с РП, исследованные соответственно на 1-е, 4-е, 11-е сутки постгипероксического (3-й, 7-й, 14-й сутки послеоперационного) периода.

Alterations of renal metabolism and functions in critical illness remain the challenge in contemporary reanimatology [1–3]. It is a well-known that one of the functions performed by kidneys is excretion of ammonia as one of the protein metabolism products from the body [4]. In a healthy body, ammonia is transported with arterial blood to kidneys as free (non-bound) and bound ammonia. In norm concentration of free ammonia in arterial blood of mammals is very low as compared to its concentration in urine [5, 6]. That is why for the purpose of ammonia excretion assessment, ammonia blood concentration is usually neglected [4, 7]. The main ammonia carrier to renal tubules is glutamine, one of the reversible ammonia binder in a mammal's body [7]. Glutamine deamidation results in secretion of ammonia secreted into renal tubules [5]. In renal tubules, ammonia secreted by nephrocytes combines with a hydrogen proton becoming an ammonia ion and is excreted from the body with urine [4, 7]. Excessive ammonia elimination by kidneys from the body in case of endogenous ammonia intoxication is inefficient [8] and accompanied by nitrous metabolites kinetics distortion in kidneys [9]. One of the methods to cure endogenous ammonia intoxication is hyperbaric oxygenation (HBO) [10]. And The latter can not only stimulate ammonia deactivation reactions in liver [11, 12], but also regulates extrahepatic mechanisms for elimination of its excessive concentration from blood by portal system organs [13, 14]. However, the impact of ammonia excretion by kidneys on hyperoxic activity in the case of liver pathologies has not been thoroughly studied.

The aim of the study was to examine the impact of hyperbaric oxygenation on ammonia excretion by kidneys following experimental hepatectomy.

Materials and Methods

Experiments were conducted on 138 albino (female) rats weighing 180–220g. Hepatectomy was conducted under ether anaesthesia; cauterodyne was used to remove a part of left hepatic lobe (15–20% of the organ weight). HBO was performed by medically pure oxygen (3 times at 3 atm during 50 minutes, one session daily). The first session was conducted in 4–8 hours after hepatectomy; the second and third sessions were employed 24 and 48 hours after hepatectomy, respectively. Animals were divided into 7 sets of tests. Set 1: intact animals (norm); sets 2, 3, 4: animals studied on days 3, 7, and 14 after hepatectomy. These series served as controls for the detection of «pure» effect of HBO. Sets 5, 6, 7 included animals treated with HBO following hepatectomy, which were studied on day 1, 4, and 11 of post-HBO period (day 3, 7, and 14 following surgery). Then, animals were decapitated under ethaminal anaesthesia.

Tested objects included kidneys, blood (aorta, v.renalis) and urine. Animals were slaughtered under ethaminal anaesthesia (40 mg/kg of body weight). Following laparotomy, kidney perfusion was conducted via abdomen aorta section, at the point of the renal artery branches expectoration cooled KCl solution (145 mM) was used. To determine nitrous metabolites, kidneys were preliminary perfused with 0.145M KCl; then they were frozen in liquid nitrogen, crushed into powder and 10% homogenate in 60% trichloroacetic acid (TCA) solution was prepared. The homogenate was extracted at 4°C for 30 minutes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. The resulting supernatant was used to

Metabolic Disorders and Their Correction

Животных выводили из опыта декапитацией на фоне этиминалового наркоза.

Объектом исследования служили: почки, артериальная кровь (АК, аорта), кровь почечной вены (КПВ) и моча. Забой животных проводили на фоне этиминалового наркоза (40 мг/кг массы). После лапаротомии проводили перфузию почек через брюшной отдел аорты в месте отхождения почечной артерии охлажденным раствором KCl (145 мМ). Для определения азотистых метаболитов почки предварительно перфузировали 0,145М раствором KCl, затем замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоду в течение 30 минут, после чего центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученный супернатант использовали для определения аммиака, глутамина и мочевины. Кровь для исследования брали предварительно гепаринизированными инсулиновыми шприцами в следующей последовательности КПВ=>АК. Объектом исследования служила депротеинизированная плазма. Содержание аммиака в ткани почек и моче определяли микродиффузионным методом [15], в крови, фенилгипохлоридным методом [16]. Содержание глутамина в почках и крови определяли методом кислотного гидролиза [17]. Содержание мочевины в почках, крови и моче определяли диацетилмоноксидным методом [18]. Пробу мочи для определения аммиака разводили в 200 раз, мочевины — в 100 раз, что учитывали при расчете показателей. Содержание метаболитов в почках выражали в ммоль/кг влажной ткани, в крови и моче в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учетом параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследованиями установлено увеличение концентрации аммиака в АК на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП, соответственно, на 31, 30 и 25%, тогда как в КПВ данный показатель оставался в пределах нормы (табл. 1). Это указывает на активацию ренальных механизмов очищения крови от аммиака в условиях послеоперационной артериальной гипераммониемии. Одним из них является увеличение экскреции ионов аммония с мочой (табл. 1). Сопоставление результатов исследования показывает, что повышенная экскреция ионов аммония с мочой, как один из механизмов регуляции содержания аммиака в почечной ткани, не предотвращает его накопления почками на 3-и сутки после РП, но принимает участие в снижении его концентрации в ней на 36% к 14-м суткам послеоперационного периода (табл. 1).

РП не изменяла концентрацию глутамина в почечной ткани, несмотря на увеличение его содержания в АК (табл. 1). Это указывает на стимуляцию дезаминирования «артериального» глутамина нефроцитами оперированных крыс. Сопоставление кинетики аммиака и глутамина в почках после РП позволяет говорить об усилении дезаминирования нефроцитами других аминокислот, помимо глутамина.

Увеличение содержания аммиака в моче на 7-е и 14-е сутки после РП, соответственно, на 88 и 65% (табл. 1), значительно превосходило аналогичные изменения его артериальной концентрации в указанные сроки наблюдений (табл. 1), свидетельствуя о стимуляции секреции аммиака в почечные каналы. Это

determine ammonia, glutamine, and urea. Blood for tests was sampled with pre-heparinized insulin syringes as follows: first v.renalis blood, then aorta blood. The tested object was deproteinized blood plasma. Ammonia concentration in kidneys and urine was determined by the microdiffusion method [15], in blood — by the phenylhypocloride method [16]. Glutamine concentration in kidneys and blood was determined by the acid hydrolysis method [17]. Urea concentrations in kidneys, blood and urine were determined by the diacetylmonoxym method [18]. The urine sample for ammonia determination was diluted 200 times, for urea — 100 times (dilutions were taken into account in results calculation). Metabolites concentration in kidneys was expressed in mM/kg of wet tissue, in blood and urine — in mM/l. The results were statistically processed with the aid of parametric Student's *t*-test and non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Results and Discussion

The studies identified increase in ammonia concentration in arterial blood on day 3, 7, and 14 following hepatectomy by 31%, 30%, and 25%, respectively, whereas in v.renalis this value was normal (Table 1). These data demonstrate an activation of renal mechanisms for blood purification from ammonia, with post-surgery arterial hyperammonemia present. One of such mechanisms includes an increase in ammonia ions excretion with the urine (Table 1). Data analysis shows that the increased ammonia ions excretion with urine, being one of the mechanisms for regulation of ammonia concentration in kidneys, does not prevent ammonia accumulation on day 3 following hepatectomy rather participating in ammonia concentration reduction by 36% on day 14 following surgery (Table 1).

Hepatectomy did not affect glutamine concentration in kidneys despite increase in its concentration in arterial blood (Table 1). It pointed at arterial glutamine deamidation stimulation by nephrocytes in rats, which underwent surgery. Comparison of ammonia and glutamine kinetics in kidneys following hepatectomy makes it possible to suggest and increase in deamidation by nephrocytes of other amino acids like glutamine participating in gluconeogenesis.

In turn, there was an increase in ammonia concentration in urine on days 7 and 14 following hepatectomy by 88% and 65%, correspondingly, i.e. far more than similar changes in arterial ammonia concentration during the study period in question occurred (Table 1). This suggests that the stimulation of ammonia secretion into renal tubules during the study period is in question being one of the reasons for «ammonia deficit in kidneys on day 14 of the post-surgery period» (Table 1).

In addition to arterial glutamine deamidation, nephrocytes are capable of forming their own glutamine [7]. This suggests that the glutamine cycle occurs in kidneys and liver [9, 19]. Whereas on days 3 and 14 following hepatectomy the arterial blood glutamine concentration exceeded the norm by 19% and 12% (Table 1), then its concentration in v.renalis blood on days 3, 7, and 14 following hepatectomy grew by 32%, 29%, and 29%, respectively (Table 1). The data denote stimulation of glutamine formation by kidneys, irrespective of its concentration in

Таблица 1. Содержание аммиака, глутамина и мочевины в почечной ткани (ммоль/кг влажной ткани), крови и моче (ммоль/л) после резекции печени ($M \pm m$).**Table 1. Concentration of ammonia, glutamine and urea in kidney (mmol/kg of wet tissue), blood and urine (mmol/l) after hepatectomy ($M \pm m$).**

Parameters	Intact animals (norm)	Values of parameters after hepatectomy		
		3 rd day	7 th day	14 th day
Sets of tests	1 ($n=10$)	2 ($n=10$)	3 ($n=10$)	4 ($n=10$)
Kidneys ammonia	1.95 $\pm$ 0.11	2.77 $\pm$ 0.15*	1.81 $\pm$ 0.18**	1.24 $\pm$ 0.13*,**,#
Kidneys glutamine	2.41 $\pm$ 0.18	2.93 $\pm$ 0.38	2.42 $\pm$ 0.32	3.18 $\pm$ 0.36
Kidneys urea	11.2 $\pm$ 1.01	12.5 $\pm$ 0.77	11.9 $\pm$ 0.65	15.9 $\pm$ 1.1*
Sets of tests	1 ($n=10$)	2 ($n=10$)	3 ($n=9$)	4 ($n=9$)
Ammonia AB	0.107 $\pm$ 0.006	0.140 $\pm$ 0.008*	0.134 $\pm$ 0.007*	0.124 $\pm$ 0.006*
Ammonia VRB	0.127 $\pm$ 0.007	0.131 $\pm$ 0.009	0.138 $\pm$ 0.008	0.107 $\pm$ 0.008#
Glutamine AB	0.715 $\pm$ 0.01	0.830 $\pm$ 0.036*	0.709 $\pm$ 0.02**	0.798 $\pm$ 0.022#,*
Glutamine VRB	0.441 $\pm$ 0.01	0.610 $\pm$ 0.037*	0.571 $\pm$ 0.028*	0.570 $\pm$ 0.037*
Urea AB	3.4 $\pm$ 0.12	3.55 $\pm$ 0.37	4.05 $\pm$ 0.19*	3.04 $\pm$ 0.21#
Urea VRB	2.63 $\pm$ 0.19	3.39 $\pm$ 0.23*	3.84 $\pm$ 0.31*	3.01 $\pm$ 0.22
Ammonia of urine	1.12 $\pm$ 0.12	1.42 $\pm$ 0.13	1.88 $\pm$ 0.15*,**	1.65 $\pm$ 0.15*
Urea of urine	34.6 $\pm$ 3.3	24.3 $\pm$ 3.1*	40.6 $\pm$ 5.7**	31.5 $\pm$ 6.6

Note (примечание). Here and in Table 2 (здесь и в табл. 2): Parameters — показатели; intact animals (norm) — интактные животные (норма); values of parameters after hepatectomy, days — значение показателей после гепатэктомии, сутки; kidneys ammonia — аммиак почек; sets of tests — серия опыта; kidneys glutamine — глутамин почек; kidneys urea — мочевины почек; AB (arterial blood) — артериальная кровь; VRB (v.renalis blood) — кровь почечной вены; ammonia AB (arterial blood) — аммиак артериальной крови; ammonia VRB (v.renalis blood) — аммиак крови почечной вены; glutamine AB (arterial blood) — глутамин артериальной крови; glutamine VRB (v.renalis blood) — глутамин крови почечной вены; urea AB (arterial blood) — мочевины артериальной крови; urea VRB (v.renalis blood) — мочевины крови почечной вены; ammonia of urine — аммиак мочи; urea of urine — мочевины мочи; * — $P < 0.05$ vs. norm — достоверность различий по сравнению с нормой; ** — $P < 0.05$ vs. 2nd set of tests — достоверность различий по сравнению с 2-ой серией опыта; # — $P < 0.05$ vs 3 set of tests. differences accuracy vs. 3rd set of tests — достоверность различий по сравнению с 3-ей серией опыта; n (number of animals in sets of tests) — число животных по сериям

следует рассматривать как одну из причин снижения концентрации аммиака в почечной ткани на 14-е сутки после РП (табл. 1).

Помимо дезаминирования «артериального» глутамина, нефроциты обладают способностью к образованию собственного глутамина [7]. Это позволяет говорить о существовании в почках, как и в печени [19], глутаминового цикла [6]. Если на 3-и и 14-е сутки после РП концентрация глутамина в АК превышала норму, соответственно, на 19 и 12 %, то в КПВ на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП она увеличивалась, соответственно, на 32, 29 и 29% (табл. 1). Следовательно, независимо от содержания глутамина в АК, после РП имеет место образование глутамина самими нефроцитами с дальнейшим его поступлением в кровь. Глутамин играет важную роль в адаптации организма к операционной агрессии [20, 21] и при критических состояниях организма [22]. Поэтому выявленные изменения его кинетики в почках оперированных крыс следует рассматривать как защитно-приспособительную реакцию организма на РП. С одной стороны, это предотвращает длительное накопление почечной тканью аммиака в условиях артериальной гипераммониемии и стимуляции аммониегенеза в нефроцитах, С другой — компенсирует снижение глутамин образовательной и глутамин выделительной функций печени, которое развивается после ее резекции [19, 21].

Известно, что РП нарушает мочевины синтезную функцию гепатоцитов [11, 12], снижая поступление мочевины из печени в кровь [13]. Между тем в на-

артериальной крови, и increased incretion of this metabolite into blood flow. Glutamine plays an important part in body adaptation to surgery aggression [20, 21] and in critical illness [22]. Therefore the changes found in its kinetics in kidneys of rats underwent surgery should be treated as protective and adaptive body reactions to hepatectomy. On the one hand, it prevents long-term ammonia accumulation by tissues in case of arterial hyperammonemia and stimulation of ammoniogenesis in nephrocytes; on the other hand, it compensates for reduction in glutamine-forming and glutamine-excreting functions of liver arising after hepatectomy [19, 21].

Hepatectomy disturbs the urea-synthesising function of hepatocytes [11, 12] reducing urea inflow from liver into blood [13]. Meanwhile in the urea concentration in arterial blood on day 3 and 14 following hepatectomy was normal in our studies, on day 7 it was 19% above the norm (Fig. 3a). However, in v.renalis blood the increases in urea concentration on days 3 and 7 following hepatectomy were 28% and 46%, respectively (Table 1). At the same time, the reduction in urea concentration in urine on day 3 following hepatectomy by 36% was followed by concentration normalization on day 7 post-surgery (Table 1), and on day 14 following hepatectomy there was a delayed urea accumulation by kidneys (Table 1). These results point at stimulation of urea incretion into the blood from kidneys following hepatectomy due to various mechanisms. On day 3 it is due to increase in urea reabsorption from renal tubules that on day 7 becomes normal again, but nephrocytes themselves start producing urea. The results suggest that a

Metabolic Disorders and Their Correction

Таблица 2. Содержание аммиака, глутамина и мочевины в почках (ммоль/кг влажной ткани), крови и моче (ммоль/л) крыс после резекции печени и ГБО ($M \pm m$).**Table 2.** Concentration of ammonia, glutamine and urea in blood (mmol/l), kidney (mmol/kg of wet tissue) and in urine (mmol/l) after hepatectomy and HBO ($M \pm m$).

Parameters	Intact animals (norm)	Values of parameters after hepatectomy		
		3 rd day	7 th day	14 th day
Sets of tests	1 ($n=10$)	2 ($n=10$)	3 ($n=10$)	4 ($n=10$)
Kidneys ammonia	1.95±0.11	2.77±0.15*	1.81±0.18**	1.24±0.13*,#,**
Kidneys glutamine	2.41±0.18	2.93±0.38	2.42±0.32	3.18±0.36
Kidneys urea	11.2±1.01	12.5±0.77	11.9±0.65	15.9±1.1*
Sets of tests	1 ($n=10$)	2 ($n=10$)	3 ($n=9$)	4 ($n=9$)
Ammonia AB	0.107±0.006	0.140±0.008*	0.134±0.007*	0.124±0.006*
Ammonia VRB	0.127±0.007	0.131±0.009	0.138±0.008	0.107±0.008#
Glutamine AB	0.715±0.01	0.830±0.036*	0.709±0.02**	0.798±0.022*,#
Glutamine VRB	0.441±0.01	0.610±0.037*	0.571±0.028*	0.570±0.037*
Urea AB	3.4±0.12	3.55±0.37	4.05±0.19*	3.04±0.21#
Urea VRB	2.63±0.19	3.39±0.23*	3.84±0.31*	3.01±0.22
Ammonia of urine	1.12±0.12	1.42±0.13	1.88±0.15*,**	1.65±0.15*
Urea of urine	34.6±3.3	24.3±3.1*	40.6±5.7**	31.5±6.6

Note (примечание). * — $P < 0.05$ — significant vs. norm. — достоверность различий по сравнению с нормой ($p < 0.05$); ** — $P < 0.05$ vs. 5th set of tests — достоверность различий по сравнению с 5 серией опыта ($p < 0.05$); # — $P < 0.05$ vs. 6th set of tests — достоверность различий по сравнению с 6 серией опыта ($p < 0.05$).

ших исследованиях концентрация мочевины в АК на 3-и и 14-е сутки после РП не отличалась от нормы, а на 7-е превышала ее на 19% (табл. 1). Однако в КПВ увеличение ее содержания на 3-и и 7-е сутки после РП составило, соответственно, 28 и 46% (табл. 1). При этом в моче снижение (на 36%) концентрации мочевины к 3-м суткам после РП, сменялось ее нормализацией к 7-м суткам послеоперационного периода (табл. 1), а на 14-е сутки после РП наблюдалось отсроченное накопление мочевины почечной тканью (табл. 1). Полученные результаты указывают на стимуляцию поступления мочевины из почек в кровь после РП. Если на 3-и сутки это связано с увеличением реабсорбции мочевины из почечных канальцев, то на 7-е сутки после РП, когда этот процесс нормализуется, активируется образование мочевины самими нефроцитами [9].

Применение ГБО после РП снижало концентрацию аммиака в АК по сравнению с животными с РП без ГБО (рисунок), предотвращая развитие послеоперационной артериальной гипераммониемии (табл. 2). Это является результатом устранения гипербарическим кислородом нарушений аммиакобезвреживающей функции оперированной печени [12]. Одновременно с этим ГБО вызывало снижение концентрации аммиака в КПВ, на 1-е и 4-е сутки постгипероксического периода (ППП), соответственно, на 23 и 30% (рис. а и б). В результате она становилась достоверно ниже нормы во все дни наблюдений (табл. 2). Это указывает на торможение гипербарическим кислородом поступления аммиака из почек в кровь.

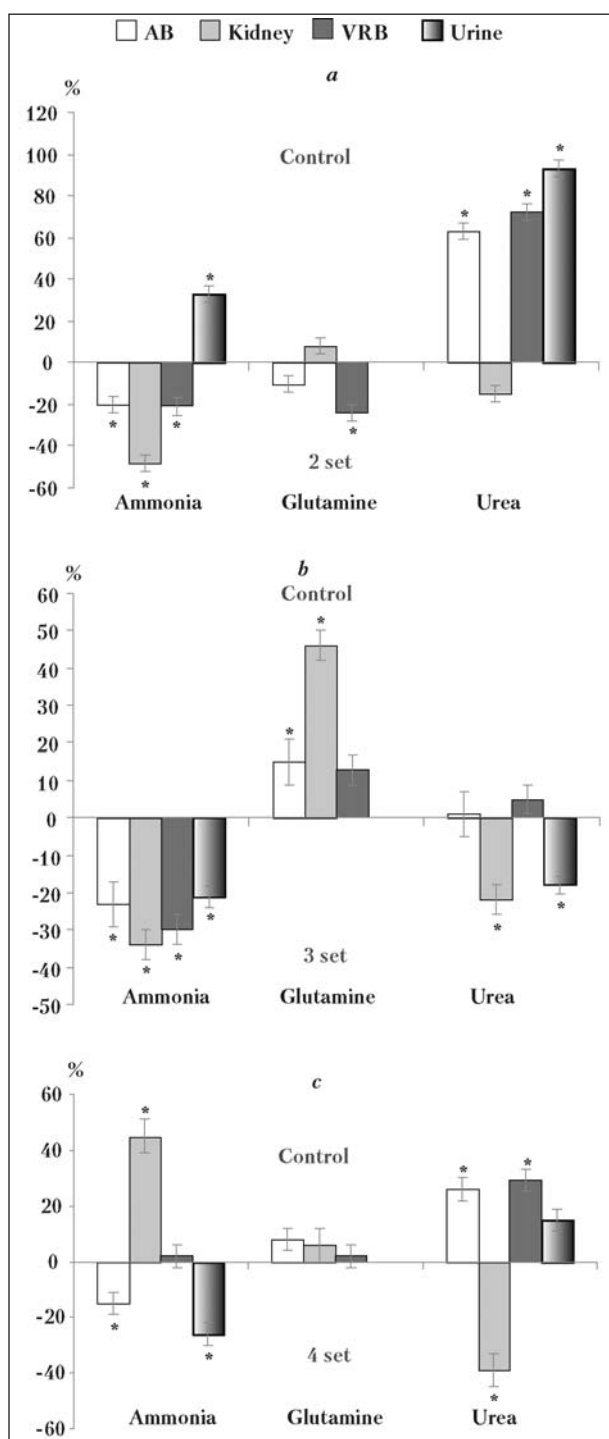
Применение ГБО устраняло торможение секреции ионов аммония с мочой на 3-и сутки после РП, что проявлялось увеличением концентрации аммиака в моче на 32% по сравнению с животными 2 серии опытов (рис. а) и на 68% по сравнению с нормой (табл. 2). Вместе с тем, на 1-е и 4-е сутки ППП концентрация аммиака в почечной ткани была ниже нормы, соответственно, на 26 и 39% (табл. 2). Следовательно, ГБО пре-

part of urea formed by nephrocytes is secreted into renal tubules, and the other part is secreted into blood [9].

HBO after RP reduced the concentration of ammonia in the AC as compared to animals with RP without HBO (Fig. a), preventing the development of postoperative arterial hyperammonemia (Table 2). It was a result of elimination of the ammonia-neutralizing function disorder by hyperbaric oxygen in liver underwent surgery [12]. At the same time, HBO caused reduction in ammonia concentration in v.renalis blood on day 1 and 4 of post-hyperoxic period (PHP) by 23% and 30% (Fig. a and b). As a result, it became significantly lower rate at any day of observation (Table 2). Data demonstrate slowing-down of the ammonia inflow from kidneys into blood by hyperbaric oxygen.

HBO eliminated slowing-down of ammonia ions secretion with urine on day 3 following hepatectomy, manifesting itself as an increase in urine ammonia concentration by 32% compared to the animals from two series of experiments (Fig. a) and by 68% compared to the norm (Table 2). At the same time, on days 1 and 4 PHP ammonia concentration in kidneys was reduced by 26% and 39%, respectively (Table 2). Therefore, HBO does not only prevent ammonia accumulation by kidneys during the first week following hepatectomy, but it also activates the mechanisms causing reduction in ammonia concentration in kidneys.

As it is seen on Fig. a, elimination by HBO of post-surgery arterial hyperglutaminemia manifests itself in normalization of glutamine concentration in arterial blood on day 1 PHP. But by the day 4 PHP, glutamine concentration in arterial blood is increased and is continuing to be above the norm by day 11 PHP (Table 2). Meanwhile, the increase in glutamine concentration in kidneys of oxygenated rats was above the value recorded in arterial blood. On days 1, 4, and 11 PHP glutamine concentration in kidneys was above the norm by 32, 48, and 40%, respectively. If on day 1 the PHP glutamine concentration in v.renalis blood was normal, then on days 4



Динамика содержания азотистых метаболитов в почках, крови и моче крыс после реакции печени и гипербарической оксигенации на 1-е (a), 4-е (b) и 11-е (c) сутки постгипероксического периода

Dynamics of nitrogen metabolites in blood, kidney and urine after hepatectomy and three-day hyperbaric oxygenation (HBO) course.

Note (примечание): AB (arterial blood) — артериальная кровь; VRB (v. renalis blood) — кровь почечной вены; kidney — почка; urine моча; ammonia — аммиак; glutamine — глютамин; urea мочевина; Control — animals with hepatectomy (HE) and no oxygenation on the 3rd (set 2), 7th (set 3) and 14th (set 4) day post-surgery — Контроль — неоксигенированные животные с РП, исследованные соответственно на 3-и (2 серия), 7-е (3 серия) и 14-е (4 серия) сутки послеоперационного периода. * ($P < 0.05$) — significant vs. corresponding control — * ($p < 0.05$) — достоверность различий по сравнению с соответствующим контролем.

and 11 PHP it increased by 46 and 29%, respectively (Table 2). Comparison of the results suggest that the HBO and hepatectomy synergistically impact the renal glutamine formation. The decrease in the concentration of glutamine in v. renalis blood (Fig. a), when its concentration in kidneys increases during HBO (Table 2), indicates its retention in kidneys, which disappears with termination of hyperoxic activity on the body resulting in increase in glutamine concentration in v. renalis blood on days 4 and 11 PHP (Table 2).

The use of HOT on day 3 following hepatectomy resulted in increase in urea concentration in arterial blood by 70%, in v. renalis blood — 2.2-fold, in urine — by 34% as compared to the normal values (Table 2) due to the direct influence of hyperoxia (Fig. a). Results show that HBO and hepatectomy synergistically impact early the urea reabsorption by kidneys during post-surgery period. Urea reabsorption by kidneys is regulated by the antidiuretic hormone [4]. It is possible that hyperoxia intensifies their receptor sensibility to antidiuretic hormones causing an increase in basal membrane permeability for urea. In contrast to non-oxygenated animals, intensification of urea excretion from kidneys into blood flow occurs simultaneously with increases in urea excretion with urine (Fig. a). The latter is associated with increase in urea concentration in arterial blood caused by stimulating activity of HBO both on urea synthesis in post-operative liver [11,12] and its release into blood flow [13].

Termination of hyperoxic activity on animals resulted in normalized urea concentration in arterial blood (Table 2) accompanied by reduction of urea concentration in v. renalis blood as compared to day 1 PHP. Compared to norm, however, concentration of urea on days 4 and 7 PHP was still increased by 48% and 47%, respectively (Table 2). These data demonstrate the restoration of HBO-induced high urea reabsorption in kidneys during PHP along with with stimulatory impact of hyperoxia on both the urea formation by nephrocytes and urea increment from nephrocytes into circulation. As a result, the urea content in renal tissue on the 4th and 11th day of PHP became 22% and 34% lower, respectively, than that of animals from 3rd and 4th series of experiments (Fig. b and c) remaining within the normal ranges (Table 2).

Conclusion

Therefore, by eliminating post-surgery arterial hyperammonemia caused by hepatectomy, HBO stimulates ammonia ions excretion with urine. It is a result of eliminating the inhibitory effect of hepatectomy on ammonia secretion into renal tubules and simultaneous activation of intracellular ammoniogenesis in nephrocytes not associated with glutamine deamidation. HBO synergistically with hepatectomy in stimulates the glutamine cycle in kidneys primarily activating the «renal» glutamine formation. At the same time, slowing-down of its inflow into blood circulation during HBO stops during the post-hyperoxic period. Intensifying stimulating effect of hepatectomy

дотворяет накопление аммиака почками в первую неделю после РП и запускает механизмы, вызывающие снижение его концентрации в ней.

Устранение в условиях ГБО послеоперационной артериальной гиперглутаминемии проявлялось нормализацией содержания глутамина в АК на 1-е сутки ПГП (табл. 2). Однако 4-м суткам ПГП его концентрация в АК возрастала и оставалась выше нормы к 11-м суткам ПГП (табл. 2). Прирост содержания глутамина в почечной ткани на 4-е сутки ПГП превышал таковой в АК (рис. б). Относительно нормы на 1-е, 4-е и 11-е сутки ПГП концентрация глутамина в почках повышалась, соответственно, на 32, 48 и 40% (табл. 2). Если на 1-е сутки ПГП концентрация глутамина в КПВ находилась в пределах нормы, то на 4-е и 11-е сутки ПГП ее увеличение в ней составило, соответственно, 46 и 29% (табл. 2). Сопоставление полученных результатов позволяют говорить о синергизме влияния ГБО и РП на образование «почечного» глутамина. Снижение концентрации глутамина в КПВ (рис. а) при повышении его содержания в почечной ткани (табл. 2) в условиях ГБО указывают на его ретенцию в ней, которая исчезает с прекращением гипероксического воздействия на организм, приводя к увеличению содержания глутамин в КПВ на 4-е и 11-е сутки ПГП (табл. 2).

В условиях применения ГБО на 3-и сутки после РП концентрация мочевины увеличивалась по сравнению с нормой в АК на 70%, в КПВ — в 2,2 раза, в моче — на 34% (табл. 2), что связано с непосредственным влиянием гипероксии (рис. а). Анализ полученных результатов позволяет говорить о синергизме стимулирующего влияния РП и ГБО на реабсорбцию мочевины почками в раннем послеоперационном периоде. Реабсорбция мочевины в почках регулируется антидиуретическим гормоном [4]. Поэтому нельзя исключить, что в условиях гипероксии повышается чувствительность к нему их рецепторов, что вызывает повышение проницаемости базальной мембраны для мочевины. Однако, в отличие от неоксигенированных животных, усиление инкреции мочевины из почек в кровоток происходит одновременно с увеличением его экскреции с мочой (рис. а). Последнее сопряжено с увеличением содержания мочевины в АК, вызванное стимулирующим влиянием ГБО как на синтез мочевины в оперированной печени [11, 12], так и ее поступление из нее в кровоток [13].

Прекращение гипероксического воздействия на животных нормализовало содержание мочевины в АК (табл. 2), что сопровождалось уменьшением концентрации мочевины в КПВ относительно первых суток ПГП.

ctomy on urea reabsorption in kidneys, HBO also stimulates its formation by nephrocytes with follow-up increment into blood flow. Urea excretion with urine reduced after hepatectomy is decreased during hyperoxia because of urea delivered via arterial blood, where its concentration is directly dependant on HBO. Since post-hyperoxic period progresses, the level of urea excretion via urine is normalizing, however, its inflow from kidneys into the blood circulation remains high.

Однако, по сравнению с нормой она оставалась повышенной на 4-е и 11-е сутки ПГП, соответственно, на 48 и 47% (табл. 2). На фоне нормализации экскреции мочевины с мочой (табл. 2) это указывает на восстановление в ПГП, повышенной в условиях ГБО, реабсорбции мочевины в почках при сохранении стимулирующего влияния гипероксии как на образование мочевины нефроцитами, так и ее инкрецию из них в кровоток. В результате содержание мочевины почечной ткани на 4-е и 11-е сутки ПГП становилась соответственно на 22 и 34% ниже аналогичного показателя животных 3 и 4 серий опытов (рис. б и с), стабилизируясь в пределах нормы (табл. 2).

Заключение

Таким образом, ГБО, устраняя послеоперационную артериальную гипераммониемию, вызванную РП, стимулирует экскрецию ионов аммония с мочой. Это достигается устранением ингибирующего влияния РП на секрецию аммиака в почечные каналы при одновременной активации в нефроцитах внутриклеточного аммонийного цикла, в том числе и не сопряженного с дезамидированием глутамин. Обладая синергизмом с РП относительно стимулирующего влияния на глутаминовый цикл в почках, ГБО преимущественно активизирует образование «почечного» глутамин. При этом торможение его поступления в кровоток в условиях применения ГБО прекращается в постгипероксическом периоде. Усиливая стимулирующее влияние РП на реабсорбцию в почках мочевины, ГБО одновременно стимулирует ее образование нефроцитами с дальнейшей инкрецией в кровоток. Сниженная после РП экскреция мочевины с мочой устраняется в условиях гипероксии за счет мочевины, поступающей с артериальной кровью, где увеличение ее содержания напрямую связано с применением ГБО. По мере развития постгипероксического периода экскреция мочевины с мочой нормализуется, но сохраняется ее повышенное поступление из почек в кровь.

Литература

1. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
2. Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Бурмистрова И.В., Водясов В.Д., Коткина Т.И., Титов В.Н. Ранняя диагностика острого повреждения почек при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 51–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-51>
3. Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной

References

1. 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/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
2. Tabakyan E.A., Partigulov S.A., Lepilin M.G., Burmistrova I.V., Vodyasov V.D., Kotkina T.I., Titov V.N. Rannaya diagnostika ostrogo povrezhdeniya pochek pri operatsiyakh na otkrytom serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early diagnosis of acute kidney injury during open heart surgery under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 51–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-51>. [In Russ.]

- мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
4. Детьен П. Функция почек. В кн.: Шмидт Р., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2010; 3, 785–812.
 5. Curthoys N.P. Role of mitochondrial glutaminase in rat renal glutamine metabolism. *J. Nutr.* 2001; 131 (9 Suppl): 2491S–2497S. PMID: 11533299
 6. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Кинетика аммиака в организме при резекции печени и гипербарической оксигенации. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2010; 5 (3): 114–118.
 7. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: изд-во ЛКИ; 2008.
 8. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Кинетика азотистых метаболитов в почках при резекции печени. *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии*. 2012; 10 (11): 43–47.
 9. Молчанов Д.В., Савилов П.Н. Почечные механизмы элиминации аммиака при резекции печени (экспериментальное исследование). *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 3 (3): 64–68.
 10. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА; 2006.
 11. Savilov P.N., Yakovlev V.N. Hyperbaric oxygenation and partial hepatectomy effects on liver bloodstream, oxygen pressure and ammonia detoxication in the liver under chronic hepatitis. *Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta*. 2006; 42 (32): 103–114.
 12. Савилов П.Н. Роль и место гипербарической оксигенации при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>
 13. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на азотистый баланс органов желудочно-кишечного тракта при резекции печени (экспериментальное исследование). *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 6: 59–62. PMID: 16499110
 14. Савилов П.Н. Азотистый метаболизм селезенки при резекции печени и гипербарической оксигенации. *Биол. журнал Армении*. 2014; 66 (2): 6–11.
 15. Силакова А.И., Трубин Г.П., Явликowa А.И. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. *Вопр. мед. химии*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815
 16. Keller H., Müller-Beissenhirtz W., Neumann E. Eine methode zur ammoniakbestimmung in capillarblut. *Klin. Wochenschr.* 1967; 45 (6): 314–316. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01747105>. PMID: 5588009
 17. Harris M.M., Roth R.T., Harris R.S. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576. PMID: 16695039
 18. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962.
 19. Савилов П.Н. Глутаминовый цикл печени после ее резекции. *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии*. 2010; 8 (7): 53–58.
 20. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырёв В.А., Пономарёв Д.Н., Святченко А.В., Князькова Л.Г. Кардиопротекторные эффекты глутамин у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 2: 14–18. PMID: 22834281
 21. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамин в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>
 22. Вербицкая В.С., Долгих В.Т., Корпачёва О.В., Остроглядова И.А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 31–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>
 3. Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V. Postoyannaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya s ekstrakorporalnoy membrannoi oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>. [In Russ.]
 4. Detyen P. Funktsiya pochek. V kn.: Shmidt R., Tets G. (red.). Fiziologiya cheloveka. [Kidney function. In: Shmidt R., Tets G. (eds.). Human physiology]. Moscow: Mir; 2010; 3, 785–812. [In Russ.]
 5. Curthoys N.P. Role of mitochondrial glutaminase in rat renal glutamine metabolism. *J. Nutr.* 2001; 131 (9 Suppl): 2491S–2497S. PMID: 11533299
 6. Savilov P.N., Molchanov D.V. Kinetika ammiaka v organizme pri rezektzii pecheni i giperbaricheskoi oksigenatsii. [Kinetics of ammonia in the organism after liver resection and the hyperbaric oxygenation]. *Zagalna Patologiya ta Patologichna Fiziologiya*. 2010; 5 (3): 114–118. [In Russ.]
 7. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G. Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ammiaka. [Cellular mechanisms of toxicity of ammonia]. Moscow: izd-vo LKI; 2008. [In Russ.]
 8. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Kinetika azotistyykh metabolitov v pochках pri rezektzii pecheni. [Kinetics of nitrous metabolites in the kidneys during liver resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2012; 10 (11): 43–47. [In Russ.]
 9. Molchanov D.V., Savilov P.N. Pochechnye mekhanizmy eliminatsii ammiaka pri rezektzii pecheni (eksperimentalnoe issledovanie). [Renal mechanisms elimination of ammonia liver resections (experimental study)]. *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anestezologii i Reanimatologii*. 2013; 3 (3): 64–68. [In Russ.]
 10. Leonov A.N. Giperoksiya. Adaptatsiya. Sanogenez. [Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis]. Voronezh: VGMA; 2006. [In Russ.]
 11. Savilov P.N., Yakovlev V.N. Hyperbaric oxygenation and partial hepatectomy effects on liver bloodstream, oxygen pressure and ammonia detoxication in the liver under chronic hepatitis. *Iugosl. Physiol. Pharmacol. Acta*. 2006; 42 (32): 103–114.
 12. Savilov P.N. Rol i mesto giperbaricheskoi oksigenatsii pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role and place of hyperbaric oxygenation in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>. [In Russ.]
 13. Savilov P.N. Vliyaniye giperbaricheskoi oksigenatsii na azotisty balans organov zheludochno-kishechnogo trakta pri rezektzii pecheni (eksperimentalnoe issledovanie). [Impact of hyperbaric oxygenation on nitric balance of gastrointestinal organs at hepatectomy: experimental study]. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2005; 6: 59–62. PMID: 16499110. [In Russ.]
 14. Savilov P.N. Azotisty metabolism selezenki pri rezektzii pecheni i giperbaricheskoi oksigenatsii. [Nitric metabolism of the spleen during liver resection and hyperbaric oxygenation]. *Biologicheskyy Zhurnal Armenii*. 2014; 66 (2): 6–11. [In Russ.]
 15. Silakova A.I., Trubin G.P., Yavlikova A.I. Mikrometod opredeleniya ammiaka i glutamine v tkanevykh trikhloruksusnykh ekstraktakh. [A micromethod of ammonia and glutamine in trichloroacetic acid tissue extracts]. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815. [In Russ.]
 16. Keller H., Müller-Beissenhirtz W., Neumann E. Eine methode zur ammoniakbestimmung in capillarblut. *Klin. Wochenschr.* 1967; 45 (6): 314–316. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01747105>. PMID: 5588009
 17. Harris M.M., Roth R.T., Harris R.S. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576. PMID: 16695039
 18. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962.
 19. Savilov P.N. Glutaminovyy tsikl pecheni posle ee rezektzii. [Liver glutamic cycle after resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2010; 8 (7): 53–58. [In Russ.]
 20. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Svyatchenko A.V., Knyazkova L.G. Kardioprotektornyye efekty glutamine u patsientov s ishemicheskoi boleznью serdtsa, operirovannykh v usloviyakh IK. [Cardioprotective effects of glutamine in patients with ischemic heart disease operated under conditions of extracorporeal blood circulation]. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2012; 2: 14–18. PMID: 22834281. [In Russ.]
 21. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Vliyaniye giperbaricheskoi oksigenatsii na kinetiku glutamine v organizme pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>. [In Russ.]
 22. Verbitskaya V.S., Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ostrogladova I.A. Korrektsiya glutaminom morfofunktsionalnykh narushenii tonkoi kishki i pecheni v posttravmaticheskom periode ushiba serdtsa (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Glutamine correction of morphofunctional disorders of the small bowel and liver in the posttraumatic period of experimental cardiac contusion (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 31–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>. [In Russ.]

Поступила 26.01.15

Submitted 26.01.15

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

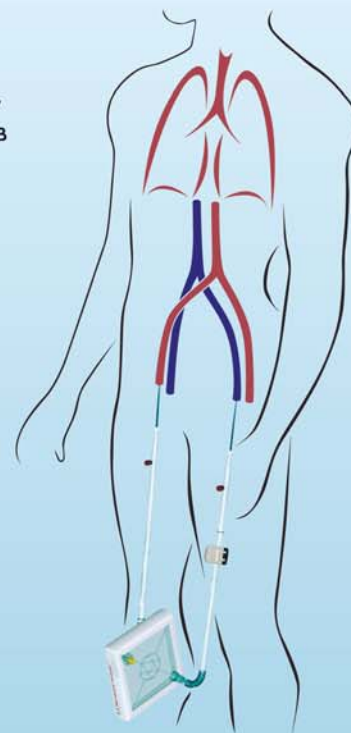
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

ЦИТОФЛАВИН®

Токсикология

**Гармоничная
нейропротективная
композиция**

- ✓ Быстро устраняет неврологические симптомы абстиненции при острых отравлениях нейротропными ядами
- ✓ Сокращает длительность пребывания больных в реанимационных отделениях
- ✓ Снижает летальность при тяжелых отравлениях



ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25
ФАКС: +7 (812) 764-62-84



Интеллект на защите
здоровья

polysan

Дексалгин®

Декскетопрофен



Скорая помощь при острой боли¹



Быстрое
начало
действия¹

Выраженный
обезболивающий
эффект²

Хороший
профиль
безопасности³

Показания к применению:

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®: Противопоказания: Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; период после проведения аортокоронарного шунтирования; бронхиальная астма, в т. ч. – в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения свертываемости крови; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. С осторожностью: ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП; пожилой возраст (старше 65 лет).

Способ применения и дозы. Раствор для инъекций: Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. Таблетки Дексалгин® 25 принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4-6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®: для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**