



www.reanimatology.com

www.niiorramn.ru

ISSN 18139779 (print) ISSN 24117110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 11

Volume 11

№ 4

Москва
Moscow

2015

Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- ▣ Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- ▣ Травматическими повреждениями головного мозга
- ▣ Инсультом
- ▣ Печеночной энцефалопатией
- ▣ Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- ▣ Инфарктом миокарда с подъемом ST



novalung®

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции iLA (interventional Lung Assist) – **Novalung**

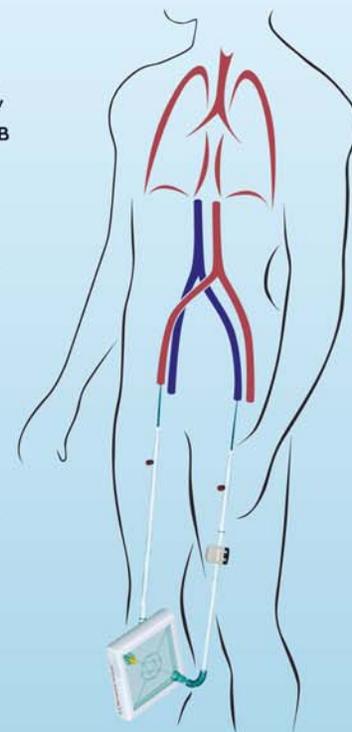
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO₂, за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами 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 CO₂ 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,
 Карманский пер., д. 9
 Арбат Бизнес Центр, офис 501А
 т. +7 (495) 956-13-09,
 ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»
 193318, г. Санкт-Петербург,
 ул. Ворошилова, д. 2
 Бизнес Центр «Охта», офис 206
 т. +7 (812) 440-92-21,
 ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»
 344091,
 г. Ростов-на-Дону,
 пр-кт Стачки, д. 245
 т. +7 (863) 298-00-76,
 т./ф. +7 (863) 266-74-36

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Академик РАН, профессор

Г. А. РЯБОВ

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

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 68th 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. KOCHANЕК, 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**
Заведующий кафедрой анестезиологии,
Медицинская школа Keck, США

Профессор **В. В. ЛИХВАНЦЕВ**
Заведующий реаниматологическим отделом Московского
областного научно-исследовательского клинического
института им. М. Ф. Владимирского

Академик РАН, профессор **Е. А. ЛУЖНИКОВ**
Заведующий научным отделом лечения острых отравлений
Научно-исследовательского института скорой помощи
им. Н. В. Склифосовского Департамента
здравоохранения города Москвы

Доктор медицинских наук **Ю. В. МАРЧЕНКОВ**
Заведующий отделением реаниматологии Городской
клинической больницы им. С. П. Боткина
Департамента здравоохранения города Москвы

Профессор **Ю. В. НИКИФОРОВ**
Заведующий клиническим отделом
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Член-корреспондент РАН, профессор **Г. В. ПОРЯДИН**
Заведующий кафедрой патологической физиологии
Российского национального исследовательского медицинского
университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Профессор **В. И. РЕШЕТНЯК**
Ученый секретарь Научно-исследовательского
института общей реаниматологии
им. В. А. Неговского

Член-корреспондент РАН, профессор **А. И. САЛТАНОВ**
Заведующий реаниматологическим отделом
Научно-исследовательского института детской онкологии
и гематологии Российского онкологического научно центра
им. Н. Н. Блохина

Профессор **Г. СИЛВЕЙ**
Профессор кафедры анестезиологии,
Медицинская школа Mount Sinai, США

Академик РАН, профессор **Г. А. СОФРОНОВ**
Директор Научно-исследовательского
института экспериментальной медицины, СЗО РАН

Доктор медицинских наук **С. Е. ХОРОШИЛОВ**
Начальник отделения гемодиализа
Главного военного клинического госпиталя
им. Н. Н. Бурденко

Профессор **А. М. ЧЕРНЫШ**
Заведующий лабораторией биофизики
мембран клеток при критических состояниях
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Академик РАН, профессор **Ю. Л. ШЕВЧЕНКО**
Президент Национального медико-хирургического
центра им. Н. И. Пирогова

Член-корреспондент РАН, профессор **И. В. ЯРЕМА**
Заведующий кафедрой хирургии
Московского государственного
медико-стоматологического университета

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Профессор **В. М. ПИСАРЕВ**
Заведующий лабораторией молекулярных механизмов
критических состояний Научно-исследовательского
института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Доктор медицинских наук **Д. А. ОСТАПЧЕНКО**
Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии
Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова
Департамента здравоохранения города Москвы

**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
Head of clinical department
V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General
Reanimatology (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,
Academic 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,
(St.Petersburg, Russia)**

**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, Member
of 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,
Head, Department of Surgery,
Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)**

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
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. Вишневого, (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. Джanelидзе (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, RAS (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. ZABOLOTSKIИ, 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. В. Голубева

Учредитель и издатель журнала
«Общая реаниматология»

© 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: vasiliy.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 (ВИНТИ 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. V. Golubeva

The founder and publisher of the journal
«Obshchaya Reanimatologiya» (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: vasiliy.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 (VINITI RAS)
Two-Year Impact Factor 1.822
(Russian Science Citation Index)

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

ACUTE POISONINGS AND INTOXICATIONS

- Голубев А. М., Сундуков Д. В., Романова О. Л.* 6 *Golubev A. M., Sundukov D. V., Romanova O. L.*
Оценка морфологических изменений
в легких при острых отравлениях клозапином,
этиловым алкоголем и их сочетанием
Assessment of Lung Morphological Changes
in Acute Intoxications with Clozapine,
Ethanol and Their Combination

КРОВОПОТЕРЯ

BLOOD LOSS

- Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В., Новодержкина И. С.* 14 *Ryzhkov I. A., Zarzhetsky Yu. V., Novoderzhkina I. S.*
Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр
колебаний мозгового кровотока при геморрагической
гипотензии и в реперфузионном периоде
Effect of Perfluorane on the Amplitude-Frequency Spectrum
of Fluctuations in Cerebral Blood Flow in Hemorrhagic
Hypotension and During the Reperfusion Period

ПНЕВМОНИЯ

PNEUMONIA

- Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Карпун Н. А., Саликов А. В.* 23 *Avdeykin S. N., Tyurin I. N., Karpun N. A., Salikov A. V.*
Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды
легких при различной тяжести течения
внебольничной пневмонии
Central Hemodynamics and Extravascular
Lung Water Index in Varying Degrees
of Community-Acquired Pneumonia
- Кецко Ю. Л., Лунина А. В., Петровская Е. В., Лямин А. В.* 33 *Ketsko Yu. L., Lumina A. V., Petrovskaya E. V., Lyamin A. V.*
Оценка эффективности антибактериальной терапии
у больных с вирусно-бактериальной
пневмонией в 2009/2011 годах
Evaluation of the Efficiency of Antibiotic Therapy
in Patients with Viral and Bacterial Pneumonia
in 2009/2011

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

BRAIN INJURY

- Аваков В. Е., Шахова И. А.* 41 *Avakov V. E., Shakhova I. A.*
Гемокоагуляция и кислотно-основное состояние
при краниоцеребральной гипотермии у больных тяжелой
черепно-мозговой травмой
Blood Coagulation and Acid-Base Balance
at Craniocerebral Hypothermia in Patients
with Severe Traumatic Brain Injury

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

HEMOSTATIC SYSTEM

- Гончарова Е. И., Спиридонова Е. А., Баландина А. Н.,* 51 *Goncharova E. I., Spiridonova E. A., Balandina A. N.,*
Поletaев А. В., Сепоян А. М., Атауллаханов Ф. И.,
Румянцев С. А., Самсонова Н. Н.,
Климович Л. Г., Корниенко Е. А.
Диагностика нарушений в системе гемостаза
при применении варфарина
у больных кардиохирургического профиля
Diagnosis of Impairments in the Hemostatic System
in the Use of Warfarin
in Cardiac Surgical Patients

НОВЫЙ СОРБЕНТ

NEW SORBENT

- Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Баринов С. В.,* 60 *Dolgikh V. T., Pyankova L. G., Barinov S. V.,*
Лихолобов В. А., Долгих Т. И., Рябчикова Е. И., Корнеев Д. В.
Эффективность использования углеродного формованного
сорбента ВНИИТУ-1 в акушерской практике
Efficacy of the Molded Carbon Sorbent VNIITU-1
Used in Obstetric Practice

ХРОНИКА

72 CURRENT EVENTS

Комиссия Content Selection & Advisory Board (CSAB)
приняла решение о включении журнала
«Общая реаниматология» в базу данных Scopus
(март 2015)

The Content Selection & Advisory Board (CSAB)
has advised that the title General Reanimatology
will be accepted for inclusion in Scopus
(march 2015)

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КЛОЗАПИНОМ, ЭТИЛОВЫМ АКОГОЛЕМ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

А. М. Голубев^{1,2}, Д. В. Сундуков², О. Л. Романова²

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

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

Assessment of Lung Morphological Changes in Acute Intoxications with Clozapine, Ethanol and Their Combination

A. M. Golubev^{1,2}, D. V. Sundukov², O. L. Romanova²

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

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

Цель исследования. Выявление морфологических изменений в легких при острых отравлениях клозапином, этанолом и комбинированных отравлениях этанолом и клозапином через 3 и 24 часа после отравления. **Материалы и методы.** Опыты поставлены на беспородных крысах-самцах массой 270–300 гр. Клозапин вводили в дозе 250 миллиграмм на килограмм массы животного под наркозом (хлоролаза). Через 3 и 24 часа животные выведены из эксперимента декапитацией. Исследованы гистологические срезы легких 6 крыс, получивших клозапин перорально в дозе 250 мг/кг, 6 крыс, получивших этанол перорально в дозе 8,6 мл/кг, 6 крыс, получивших этанол и клозапин перорально в вышеуказанных дозах через 3 часа после отравления. Также исследованы гистологические срезы легких крыс (18), получивших аналогичные препараты в вышеуказанных дозах и выведенных из опыта через 24 часа после введения препаратов. Сравнение проводили с гистологическими срезами легких крыс (6), не получивших вышеуказанных веществ. Статистическую обработку проводили непараметрическими методами (критерий χ^2). Оценивали следующие морфологические признаки: расстройства кровообращения (полнокровие, кровоизлияния), интерстициальный и альвеолярный отек, повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия, эндотелия, клеточную реакцию. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. **Результаты исследования.** В контрольной группе животных при гистологическом исследовании какие-либо расстройства кровообращения, повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия, эндотелия не обнаруживаются. У животных, получивших клозапин через 3 часа после введения препарата наблюдали резкие расстройства кровообращения в легких (полнокровие в системе легочной артерии, очаговое полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, вен), которые усиливались через сутки после введения препарата. В случае смерти через 3 часа после введения алкоголя обнаружен выраженный периваскулярный отек, полнокровие и кровоизлияния; в части альвеол содержалась отечная жидкость. Через 24 часа после введения алкоголя наблюдали умеренное венозное полнокровие. Секреторная активность слизистой оболочки бронхов снижалась. Через 3 часа после сочетанного введения клозапина и алкоголя отмечали резкие расстройства кровообращения в легких (выраженное полнокровие, многочисленные кровоизлияния, альвеолярный отек), повреждение (слущивание) бронхиального эпителия, отсутствие окрашивания ядер эндотелиальных клеток. Вокруг вен и артериовенозных анастомозов наблюдали скопление лимфоцитов. Периваскулярный отек отсутствовал. Через 24 часа после сочетанного введения клозапина и алкоголя повреждения усиливались. **Заключение.** Изменения, выявленные при гистологическом исследовании легких у животных, получивших клозапин и комбинацию этанола и клозапина, в совокупности с результатами судебно-химического анализа могут быть использованы для диагностики соответствующих отравлений и для установления их давности. **Ключевые слова:** морфологические изменения в легких, криминальные отравления, клозапин, этанол.

Objective: to detect lung morphological changes in acute intoxications with clozapine, ethanol, and their combination 3 and 24 hours after poisoning. **Materials and methods.** Experiments were carried out in outbred male rats weighing 270–300 g. Clozapine was given in a dose of 250 mg per kg animal body weight under chloralose anesthesia. Following 3 and 24 hours, the animals were withdrawn from the experiment by decapitation. Lung histological sections from 6 rats that had received oral clozapine 250 mg/kg, 6 rats that had oral ethanol 8.6 ml/kg, and 6 rats that had a combination of ethanol and clozapine orally in the above doses were examined 3 hours after intoxication. Those from 18 rats that had been orally given the similar agents in the above doses and withdrawn from the experiment were also investigated 24 hours after drug administration. The sections were compared with those from 6 rats that had not received the above agents. Nonparametric methods (χ^2 test) were used for statistical processing. The investigators assessed the

Адрес для корреспонденции:

Ольга Романова
E-mail: olgpharm@ya.ru

Correspondence to:

Olga Romanova
E-mail: olgpharm@ya.ru

following morphological signs: circulatory disorders (plethora, hemorrhages), interstitial and alveolar edema, damage to the bronchial and alveolar epithelium and to the endothelium, and a cell reaction. The differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** In the control animal group, histological examination did not reveal any circulatory disorders and damage to the bronchial and alveolar epithelium and to the endothelium. Three hours after its administration, the animals that had received clozapine were observed to have acute pulmonary circulatory disorders (plethora in the pulmonary artery system, focal plethora of the capillaries of interalveolar septa and that of veins) that increased 24 hours after its ingestion. If death occurred 3 hours after ethanol intake, there was obvious perivascular edema, plethora, and hemorrhage; some alveoli contained transudate. Moderate venous plethora was seen 24 hours following ethanol administration. The secretory activity of the bronchial mucosa decreased. Three hours after coadministration of clozapine and ethanol, there were acute pulmonary circulatory disorders (marked plethora, multiple hemorrhages, and alveolar edema), bronchial epithelial lesion (desquamation), and no staining of endothelial cell nuclei. Lymphocyte accumulation was observed around the veins and arteriovenous anastomoses. Perivascular edema was absent. The lesions increased 24 hours after coadministration of clozapine and ethanol. **Conclusion.** The changes found at lung histological examination of the animals receiving clozapine alone and its combination with ethanol in conjunction with the results of forensic chemical analysis may be used to diagnose relevant intoxications and to establish their duration. **Key words:** lung morphological changes, criminal intoxications, clozapine, ethanol.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-6-13

Введение

Отравления являются актуальной проблемой судебной медицины [1–4].

В последнее время наблюдается резкое увеличение числа случаев использования клозапина с целью преднамеренного опьянения граждан для осуществления криминальных действий по отношению к ним [5]. Летальность при отравлении клозапином составляет 12–18%, по данным зарубежных авторов – 10% [6]. При одновременном приёме клозапина с этанолом отмечается возрастание тяжести его супрессивного действия на организм человека, такие отравления характеризуются более высокой летальностью (30%).

Клозапин (8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазенил)-5Н-дibenzo[b,e]-дiazepин (азалептин, лепонекс, алемоксан, ипрокс и др.) представляет собой атипичный нейролептик; по химическому строению – это трициклическое соединение, являющееся производным 1,4-бензодиазепина [7].

Клозапин применяется при острых и хронических формах шизофрении, психозах, маниакальных состояниях, маниакально-депрессивном психозе, различных психотических состояниях, психомоторном возбуждении, при агрессивности, расстройстве сна.

Ежегодно курс лечения этим препаратом проходят около 1 млн. пациентов более, чем в 60 странах мира [8], что определяет высокий риск отравления клозапином. Этому способствует также наличие узкого диапазона между его терапевтической и токсической дозами (высшая суточная доза – 0,9 г, смертельная доза для взрослых – 2 г) [7, 9].

Действие клозапина многогранно. Вследствие блокады α -адренорецепторов, он проявляет выраженный седативный эффект. Общий успокаивающий эффект сочетается с угнетением условнорефлекторной деятельности и двигательных защитных рефлексов, уменьшением спонтанной двигательной активности, расслаблением скелетной мускулатуры, понижением реактивности к эндогенным и экзогенным стимулам при сохранении сознания [10].

В качестве основных побочных эффектов клозапина можно выделить сонливость, спутанность сознания

Introduction

Poisoning is an important issue of forensic medicine [1–4].

The number of clozapine poisonings in order to perform criminal actions against citizens has increased recently [5]. The mortality in case of clozapine poisoning is 12–18% and 10%, as have been reported in Russia and other countries, respectively [6].

In the case of combined clozapine – ethanol intoxication a marked increase in the severity of clozapine suppressive action on the human body was detected, such poisoning had a higher mortality rate (30%).

Clozapine (8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e]-diazepin (azaleptin, leponex, alemoxan, Ibrox, etc.) is an atypical neuroleptic; according to chemical structure, it is a tricyclic compound, a derivative of 1,4-benzodiazepines [7].

Clozapine is indicated in acute and chronic forms of schizophrenia, psychosis, manic conditions, bipolar psychosis, various psychotic diseases, psychomotor agitation, aggressiveness, sleep disorders.

Approximately one million patients in more than 60 countries undergo the treatment with this drug annually [8], which determines a high risk of clozapine poisoning. This is also due to the narrow therapeutic threshold – the difference between therapeutic dose and toxic dose is small (the highest daily dose is 0.9 g whereas the lethal dose for adults is 2 g) [7, 9].

The effect of clozapine is multi-faceted. It has a pronounced sedative effect due to the blockade of α -adrenergic receptors that represents one of the main features of this drug compared with other antipsychotics. General sedative effect is combined with the inhibition of conditioned reflex activity and motor-protective reflexes, decrease of spontaneous motor activity, relaxation of skeletal muscles, decreased reactivity to endogenous and exogenous stimuli while maintaining consciousness [10].

The main side effects of clozapine include drowsiness, confusion, muscle relaxation, fainting and others [9]. The use of this drug may be accompanied by weight gain [11] even within the first days after the start of the treatment [12]. A number of cases of eosinophilia [13] and

ния, миорелаксирующее действие, обморочные состояния и другие [9]. Применение этого препарата может сопровождаться увеличением веса [11] уже в первые дни после начала лечения [12]. Сообщается также о случаях развития эозинофилии [13] и агранулоцитоза [14] при его применении.

Клинические проявления отравлений клозапином характеризуются угнетением центральной нервной системы [15]. Степень выраженности угнетения зависит от концентрации препарата в крови [15–16].

Распределение клозапина по органам происходит в 3 стадии: 1-я характеризуется падением концентрации вещества в крови и накоплением в паренхиматозных органах; во 2-й идет накопление во всех органах; 3-я характеризуется накоплением соединения в органах выделения (печени, почках) с одновременным уменьшением концентрации в других органах и тканях [17–19]. Наибольшее количество вещества концентрируется в желудочно-кишечном тракте, печени, почках.

Исследование, проведенное на крысах, показало, что через час после внутривенного введения (доза 20 мг/кг) концентрации препарата в легких, селезенке, печени и мозге составляли от 16 до 64 мкг/г. Через 6 часов после введения, концентрация клозапина в легких составила 52 мг/кг, а в других органах снизилась до 7 мг/кг. Это позволило сделать вывод, что препарат кумулирует в легких [20].

В силу своей неочевидности, все случаи, подозрительные на отравление клозапином, подлежат судебно-медицинскому исследованию. Вместе с тем, судебно-медицинская диагностика отравлений этим препаратом до настоящего времени затруднена. Обычно, установление диагноза в таких случаях производится комплексно с учетом клинико-анамнестических, секционных, гистологических, биохимических данных и количественного определения содержания клозапина в биологических средах организма.

Морфологические изменения при отравлениях клозапином не являются специфичными и проявляются дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов [21].

По данным НИИ им. Н. В. Склифосовского, при морфологическом исследовании у всех умерших от отравления клозапином были выявлены изменения печени, которые характеризовались очаговым или диффузным стеатозом. Жировая дистрофия носила крупно- и мелкокапельный характер. Выраженные изменения печени в ряде наблюдений отмечались на фоне диагностированного гепатита (в том числе HCV-этиологии). Часть пациентов длительно употребляла психотропные препараты с терапевтической целью, часть умерших злоупотребляли алкоголем. Однако в половине наблюдений мелкокапельный стеатоз печени не был обусловлен указанными выше причинами, поэтому можно думать о его развитии вследствие однократного употребления токсичных доз психотропных препаратов [21].

агранулоцитоза during clozapine treatment have been reported [14].

Clinical manifestations of clozapine poisonings are characterized by the depression of central nervous system [15]. The degree of this depression depends on the concentration of the drug in the blood [15–16].

There are three stages of clozapine distribution in the body. The first one is characterized by a decrease of the substance concentration in blood and its accumulation in parenchymal organs; the second one includes its accumulation in all organs; the third one is characterized by the accumulation of the substance in the organs of excretion (liver, kidneys) with a simultaneous decrease of the concentration in other organs and tissues [17–19]. The greatest amount of the substance is concentrated in the gastrointestinal tract, liver and kidneys.

A study conducted on rats showed that one hour after intraperitoneal injection of clozapine (20 mg/kg) the concentration of this drug in lungs, spleen, liver and brain ranged from 16 to 64 µg/g. Six hours after administration the concentration of clozapine in lungs was 52 mg/kg, and in other organs it decreased to 7 mg/kg. These data suggest that the drug accumulates in lungs [20].

Because of non-obviousness, all cases of suspected clozapine poisoning are the subject to forensic medical research. However, the establishing of forensic medical diagnosis in case of clozapine poisoning is complicated. The diagnosis in such cases is usually based on the integrative results of clinical, anamnestic, sectional, histological, and biochemical data for quantitative determination of clozapine in biological fluids of the body.

Morphological changes in case of clozapine poisoning are not specific and include discirculatory disorders and degenerative changes in parenchymatous organs [21].

According to the results of morphological study of liver in N. I. Sklifosovsky Institute of Emergency Medicine (Moscow), the revealed changes included focal or diffuse steatosis. The fatty degeneration was either atomized or globular. In a number of cases, the background of liver changes the hepatitis was diagnosed (including the one of HCV etiology). Some patients used psychotropic drugs with therapeutic purpose, some patients had an alcohol abuse. However, in half of the observations atomized hepatic steatosis was not due to the reasons mentioned above, therefore, it might develop due to one-time administration of toxic doses of psychotropic drugs [21].

There are data on the so-called clozapine-associated eosinophilic myocarditis in the literature [22–23]. Other data demonstrate that the clozapine poisoning is accompanied by brain changes (decrease of the basal ganglia and gray matter volume in the cerebral cortex and reduced blood flow) [24]. Recent study [25] showed that clozapine had a direct effect on endothelial cells of the blood-brain barrier (BBB) accompanied with impairment of brain functions. The latter presumably occurred due to oxidative stress and was accompanied by condensation and fragmentation of chromatin in the BBB endothelium cells.

В литературе имеются сведения о так называемом клозапин-ассоциированном эозинофильном миокардите [22–23].

Отравления клозапином сопровождаются изменениями в головном мозге (уменьшение объема базальных ганглиев, уменьшение объема серого вещества в коре больших полушарий и снижением кровотока) [24].

В недавнем исследовании [25] было показано, что клозапин оказывает непосредственное действие на эндотелиальные клетки гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) с нарушением его функции. Это связано с развитием оксидативного стресса и сопровождается конденсацией и фрагментацией хроматина в клетках эндотелия ГЭБ.

В случаях смерти от острого комбинированного отравления клозапином и этиловым алкоголем, что также часто встречается в судебно-медицинской практике, выявляются острые неспецифичные повреждения нейронов головного мозга (как обратимые, так и необратимые) и нарушения кровообращения: полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, периваскулярный и перицеллюлярный отек, что подтверждается результатами гистологических исследований головного мозга пациентов, умерших от сочетанного отравления клозапином и этанолом (26 человек в возрасте от 22 до 63 лет) [26].

Морфологические изменения в легких при острых отравлениях клозапином изучены недостаточно. В зарубежной литературе встречаются лишь разрозненные данные. Например, сообщается о развитии лимфоцитарного альвеолита, предположительно связанного с систематическим применением клозапина [27]. Описан случай развития интерстициальной пневмонии у пациента, работавшего в производственном отделе аптеки и контактировавшего с порошком клозапина в течение нескольких лет. Авторы сделали вывод о том, что развитие пневмонии связано с ингаляционным воздействием клозапина [28].

Цель исследования — выявление морфологических изменений в легких при острых отравлениях клозапином, этанолом и комбинированных отравлениях этанолом и клозапином через 3 и 24 часа после отравления.

Материал и методы

Опыты поставлены на беспородных крысах-самцах массой 270–300 г. Клозапин вводился в дозе 250 миллиграмм на килограмм массы животного под наркозом (хлоролаза). Через 3 и 24 часа животные выведены из эксперимента декапитацией. Исследованы гистологические срезы легких 6 крыс, получивших клозапин перорально в дозе 250 мг/кг, 6 крыс, получивших этанол перорально в дозе 8,6 мл/кг, 6 крыс, получивших этанол и клозапин перорально в вышеуказанных дозах через 3 часа после отравления. Также исследованы гистологические срезы легких крыс (18), получивших аналогичные препараты в вышеуказанных дозах и выведенных из опыта через 24 часа после введения препаратов. Сравнение проводили с гистологическими срезами легких крыс (6), не получивших вышеуказанных веществ. Статистическую обработку проводили непараметрическими методами (критерий χ^2). Оценивали следующие морфологические признаки: расстройства крово-

обращения в легких. В случаях смерти, вызванной комбинированным отравлением клозапином и этанолом, которые часто встречаются в судебной практике, острого неспецифического повреждения нейронов (обратимого и необратимого) и циркуляторных нарушений (таких как plethora микроциркуляторных сосудов, периваскулярная перицеллюлярная отечность). Последние признаки были подтверждены результатами гистологического исследования головного мозга пациентов, умерших от комбинированного отравления клозапином и этанолом (26 человек в возрасте 22 до 63 лет) [26].

Морфологические изменения в легких в случаях острого отравления клозапином изучены недостаточно. В литературе имеются лишь разрозненные данные. Например, о развитии лимфоцитарного альвеолита, предположительно связанного с систематическим применением клозапина, сообщается [27]. В литературе описан случай интерстициальной пневмонии у пациента, работавшего в аптеке под воздействием порошка клозапина в течение нескольких лет. Авторы сделали вывод о том, что развитие пневмонии может быть связано с ингаляционным воздействием клозапина [28].

Целью исследования — оценка морфологических изменений в легких в случаях острого отравления клозапином, этанолом и комбинированного отравления клозапином и этанолом через 3 и 24 часа после отравления крыс.

Materials and Methods

The study was conducted in outbred male rats. The dosage of clozapine was 250 mg/kg. The weight of the rats was 270–300 g. The study included six rats treated with clozapine (250 mg/kg per os), 6 rats treated with ethanol (8.6 ml/kg), 6 rats treated with clozapine (250 mg/kg) and ethanol (8.6 ml/kg). Three and 24 hours after drug administration the animals were decapitated, lung sectioning performed, and the histological slides of rat lungs prepared. The following morphological features were evaluated by observing each slide: circulatory disorders (hyperemia, hemorrhage), interstitial and alveolar edema, damage to the bronchial and alveolar epithelium, endothelium, the cellular response. Data were statistically processed with the aid of nonparametric methods (criterion χ^2). The differences were considered as significant at $P < 0.05$. The results of the study:

In the control group no disorders of blood circulation, damage to the bronchial and alveolar epithelium, endothelium were found.

The alveoli were expanded, and their lumens remained free. The interalveolar septa were thin, clusters of cells (lymphocytes, segmented leukocytes, macrophages) were not seen.

Three hours after clozapine administration stenosis in the pulmonary artery became evident. The arteries were expanded, the RSCs formed aggregates, their contours could not be clearly defined. Focal hyperemia of capillaries of the interalveolar septa had become prominent. Some of the interalveolar septa were swollen and thickened; numbers of lymphocytes and granulocytes were increased. The veins were moderately plethoric. Distelectasis located predominantly subpleurally was defined. Focal hemorrhages in interalveolar septa and alveoli were also clearly defined. There was a perivascular (mostly perivenular) accumulation of lymphocytes. RBCs were abundant in the lumen of the bronchi.

A day after clozapine administration circulatory disturbances became more severe accompanied by perivascular edema. Edematous fluid appeared in alveoli.

Three days after ethanol administration the histological changes were characterized by moderate arterial hyperemia and increased secreting function of bronchial mucous membrane. In

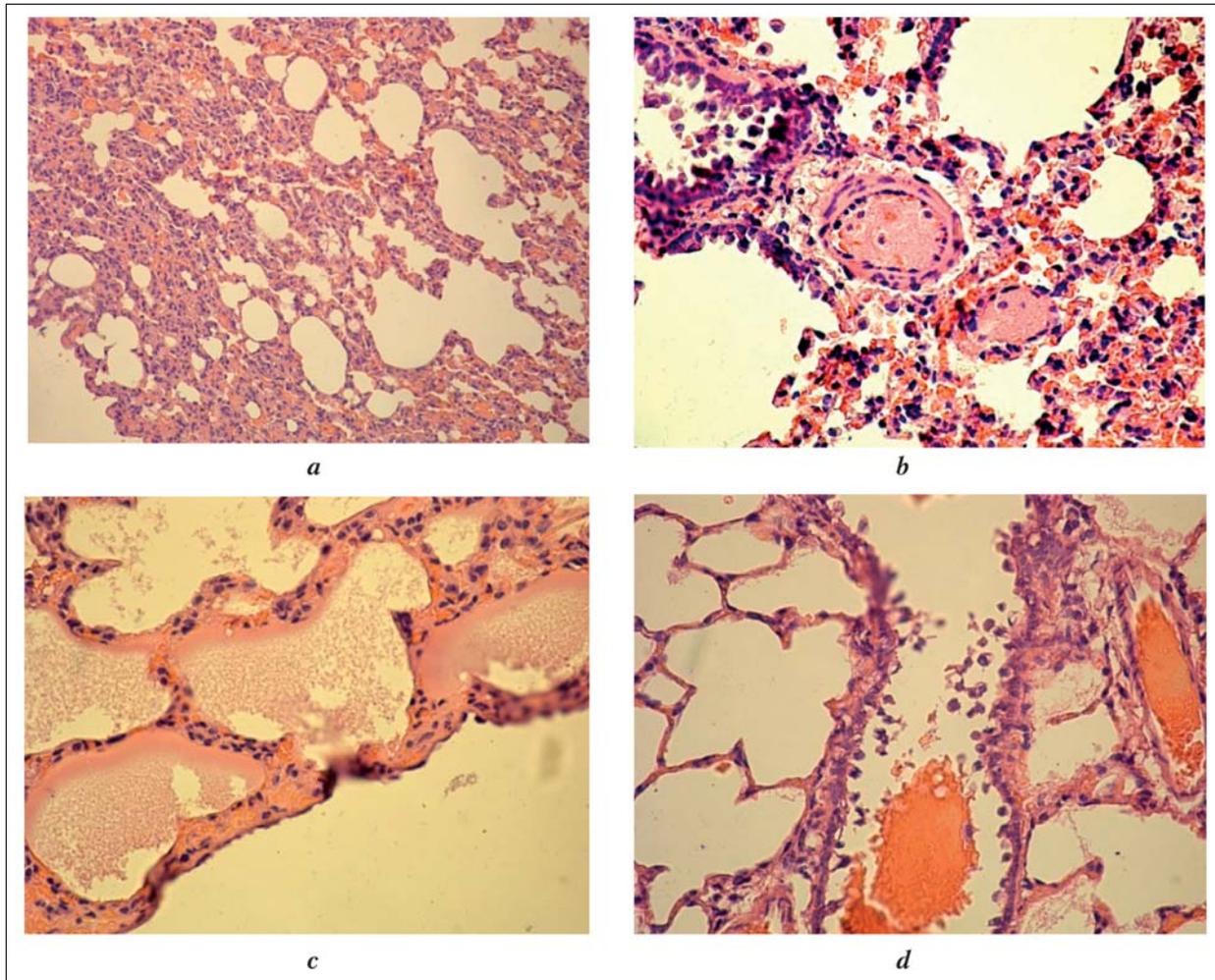


Рис. Гистологические срезы легких крысы через 3 часа после введения Клозапина.

Fig. Histological sections of rat lungs after 3 hours after administration of Clozapine.

Note (примечание): *a* – subpleural atelectasis – субплевральные ателектазы, $\times 100$; *b* – thrombosis of arteriole – тромбоз артериолы, $\times 200$; *c* – alveolar edema – альвеолярный отек, $\times 400$; *d* – desquamation of bronchial epithelium – слущивание эпителия бронха, $\times 400$. Histological sections stained with hematoxylin and eosin – гистологические срезы окрашены гематоксилином и эозином.

обращения (полнокровие, кровоизлияния), интерстициальный и альвеолярный отек, повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия, эндотелия, клеточную реакцию. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе животных при гистологическом исследовании расстройства кровообращения, повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия, эндотелия не обнаруживаются. Альвеолы расправлены, их просветы свободны. Межальвеолярные перегородки тонкие, скопления клеток (лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, макрофагов) на их территории не отмечается.

Через 3 часа после введения клозапина регистрируется полнокровие в системе легочной артерии. Артерии расширены, эритроциты образуют агрегаты, их контуры не определяются. Выявляется очаговое полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок. Некоторые межальвеолярные перегородки отечны, утолщены, в них повышено содержание клеток (лимфо-

case of death within three hours after alcohol administration a pronounced perivascular edema, hyperemia and hemorrhage were detected. Some alveoli contained edematous fluid.

24 hours after alcohol administration there was a moderate venous plethora. The secretory activity of bronchial mucous membrane was reduced. There was no perivascular edema.

Three hours after combined clozapine – ethanol administration a significant hyperemia, numerous hemorrhages and alveolar edema were defined. A damage (desquamation) of the bronchial epithelium and the, absence of staining of the nuclei of endothelial cells were observed. There was significant accumulation of lymphocytes around veins and arteriovenous anastomoses.

24 hours after the combined administration of clozapine and alcohol hyperemia, the most observed features included hemorrhage, damage to the bronchial epithelium, thickening of the interalveolar septa, cellular reaction, accumulation of RBCs in the lumen of the bronchi.

Results and Discussion

The presence of perivascular edema in lungs, plethora and hemorrhage were observed in groups of animals, which received clozapine, ethanol and a combination of these sub-

циты, сегментоядерные лейкоциты). Вены умеренно полнокровны. Обнаруживаются дистелектазы, расположенные преимущественно субплеврально. Встречаются очаговые кровоизлияния в межальвеолярные перегородки и альвеолы. Периваскулярно (преимущественно перивенулярно) наблюдается скопление лимфоцитов. В просветах бронхов обнаруживаются эритроциты.

Изменения, регистрируемые через 3 часа после введения клозапина, показаны на рисунке (a, b, c, d).

Через сутки после введения клозапина расстройств кровообращения усиливаются. Развивается периваскулярный отек. Отечная жидкость появляется в альвеолах, расположенных в толще легких.

При изолированном введении алкоголя гистологические изменения через 3 часа после начала эксперимента характеризуются умеренным артериальным полнокровием, усилением секреторной функции слизистой оболочки бронхов. В случае смерти через три часа после введения алкоголя обнаружен выраженный периваскулярный отек, полнокровие и кровоизлияния. В части альвеол содержится отечная жидкость.

Через 24 часа после введения алкоголя отмечается умеренное венозное полнокровие. Секреторная активность слизистой оболочки бронхов снижается. Отсутствует периваскулярный отек.

Через 3 часа после сочетанного введения клозапина и алкоголя отмечается выраженное полнокровие, многочисленные кровоизлияния, альвеолярный отек. Регистрируется повреждение (слущивание) бронхиального эпителия, отсутствие окрашивания ядер эндотелиальных клеток. Вокруг вен и артериовенозных анастомозов отмечается скопление лимфоцитов.

Через 24 часа после сочетанного введения клозапина и алкоголя обнаруживаются полнокровие, кровоизлияния, повреждение бронхиального эпителия, утолщение межальвеолярных перегородок, клеточная реакция, эритроциты в просвете бронхов.

Появление в легких периваскулярных отеков, полнокровия и кровоизлияний наблюдалось в группах животных, изолированно получавших клозапин, этанол и комбинацию этих веществ. Это обусловлено повышением проницаемости сосудов гемомикроциркуляторного русла, в том числе гипоксией комбинированного генеза. Наблюдаемое при изолированном введении клозапина и комбинированном введении клозапина и этанола повреждение эпителия обусловлено непосредственным токсическим влиянием клозапина на клетки эпителия с резким усилением процесса перекисного

stances. This occurred because of increased vascular permeability of blood vessels due to hypoxia of complex genesis.

In case of clozapine and combined clozapine-ethanol administration the damage of epithelium occurred due to the direct toxic effect of clozapine on epithelial cells accompanied by an acute increase of the lipid peroxidation process (LPO) and damage of antioxidant defense system of blood [29–30].

The increase in the LPO intensity and the development of oxidative stress causes the increase of degenerative processes, the damage bronchoalveolar epithelium, and loss of its barrier function. Increased aggregation activity of RBCs and platelets observed in case of clozapine and combined clozapine – ethanol poisonings might be related to the blockade of 5-HT₃ receptors in platelets, as described in previous studies [7, 9–10, 31].

Conclusion

The changes revealed by histological examination of lungs of the animals treated with clozapine, ethanol or a combination of these substances, along with the results of forensic chemical analysis could be used to diagnose poisoning and to determine the exact time of the poisoning.

окисления липидов (ПОЛ) и нарушением антиоксидантной системы защиты крови [29–30].

Повышение интенсивности ПОЛ и развитие оксидативного стресса приводят к усилению дистрофических процессов, повреждению бронхоальвеолярного эпителия, утрате его барьерной функции. Повышение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, наблюдаемые при изолированном отравлении клозапином и комбинированном отравлении клозапином и этанолом предположительно связаны с блокадой 5-HT₃ рецепторов в тромбоцитах, что согласуется с литературными данными [7, 9–10, 31].

Заклучение

Изменения, выявленные при гистологическом исследовании легких у животных, получавших клозапин, этанол и комбинацию этанола и клозапина, в совокупности с результатами судебно-химического анализа могут быть использованы для диагностики соответствующих отравлений и для установления их давности.

Литература

1. *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>
2. *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>
3. *Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В.* Окислительный дистресс и его коррек-

References

1. *Stopnitsky A.A., Akalaev R.N.* Intensivnaya terapiya bolnykh c otravleniem uksusnoy kislotoy, oslozhnennym razvitiem shoka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Intensive therapy of patients with acetic acid poisoning complicated by shock. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 18-22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-18-22>. [In Russ.]
2. *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.]

Acute Poisonings and Intoxications

- ция 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. 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>
 5. Слондин Д.Г., Ливанов А.С., Анухин В.В., Бобринская И.Г., Гутова Е.В. Криминальные отравления клозапином. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492
 6. Flanagan R.J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23 (Suppl 1): 43-51. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>. PMID: 18098225
 7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 21-е изд. М.: Астрафармсервис; 2014: 8.
 8. Ермохина Т.В., Лужников Е.А., Ильяшенко К.К. Гериатрические аспекты диагностики и лечения отравлений психотропными веществами. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 37-39. PMID: 19227292
 9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. 16-е изд. М.: Новая волна; 2014: 73-74.
 10. Kervin R.W. Clozapine: back to future for schizoprenia research. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1063-1064. PMID: 7715333
 11. Whitney Z.I., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 71 (4): 389-401. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>. PMID: 25627831
 12. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (1): 73-96. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.974549>. PMID: 25400109
 13. Aneja J., Sharma N., Mahajan S., Chakrabarti S., Grover S. Eosinophilia induced by clozapine: a report of two cases and review of the literature. *J. Family Med. Prim. Care.* 2015; 4 (1): 127-129. <http://dx.doi.org/10.4103/2249-4863.152269>. PMID: 25811003
 14. Velayudhan R., Kakkan S. Late onset clozapine induced agranulocytosis. *Indian J. Psychol. Med.* 2014; 36 (4): 425-427. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7176.140738>. PMID: 25336778
 15. Кирюхина Н.А., Шигеев С.В. Острая интоксикация клозапином – актуальная судебно-медицинская проблема. Мат-лы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной памяти проф. Г.А.Пашиняна. М.; 2011.
 16. Мурхазанов Р.А. Клинические аспекты отравления клозапином. *Акт. вopr. внутренн. болезней*. 2000; 24: 252.
 17. Matsuda K.T., Cho M.C., Lin K.M., Smith M.W., Young A.S., Adams J.A. Clozapine dosage, serum levels, efficacy and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 32 (2): 253-257. PMID: 8783895
 18. Ackenheil M. Clozapine pharmacokinetic investigations and biological effects in man. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 (Suppl): S32-S37. PMID: 2682731
 19. Christians U. The future of therapeutic drug monitoring -pharmacodynamic and toxicodynamic monitoring. *Ther. Drug Monit.* 2004; 30 (2): 151-158. <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31816b9063>
 20. Gardiner T.H., Lewis J.M., Shore P.A. Distribution of clozapine in the rat: localization in lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 (1): 151-157. PMID: 660545
 21. Зимица Л.Н., Михайлова Г.В., Баринаева М.В., Павленко Е.Ю., Полозов М.А., Попов С.В., Розумный П.А., Ильяшенко К.К., Ермохина Т.В. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином. *Суд.-мед. экспертиза*. 2008; 51 (3): 8-10. PMID: 18589664
 22. Winckel K., Siskind D., Hollingworth S., Wheeler A. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2015; 49 (2): 188. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414554269>. PMID: 25296630
 23. Haas S.J., Hill R., Krum H., Liew D., Tonkin A., Demos L., Stephan K., McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf.* 2007; 30 (1): 47-57. PMID: 17194170
 24. Garcia G.J., Chagas M.H., Silva C.H., Machado-de-Sousa J.P., Crippa J.A., Hallak J.E. Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015; 37 (1): 71-79. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1387>. PMID: 25806554
 25. Elmsory E., Elzabalany L.M., Elsheikha H.M., Smith P.A. Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res.* 2014; 1583: 255-268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.011>. PMID: 25139421
 26. Башурова А.Р., Студюков Д.В., Голубев А.М. Морфофункциональные патологические изменения головного мозга при смертельных
 3. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Незхемцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. [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. 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.]
 5. Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Gutova E.V. Kriminalnye otravleniya klozapinom. [Criminal clozapine intoxications]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492. [In Russ.]
 6. Flanagan R.J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23 (Suppl 1): 43-51. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>. PMID: 18098225
 7. Spravochnik Vidal. Lekarstvennye preparaty v Rossii. 21-e izd. [Vidal Directory. Drugs in Russia. 21st ed.]. Moscow: AstraFarmServis; 2014: 8. [In Russ.]
 8. Ermokhina T.V., Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K. Geriatricheskie aspekty diagnostiki i lecheniya otravlenii psikhotropnymi veshchestvami. [Geriatric aspects of diagnosis and treatment of psychotropic agent poisonings]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2008; 6: 37-39. PMID: 19227292. [In Russ.]
 9. Mashkovsky M.D. Lekarstvennye sredstva. V 2-kh chastyakh. 16-e izd. [Drugs. In 2 parts. 16-th ed.]. Moscow: Novaya Volna; 2014: 73-74. [In Russ.]
 10. Kervin R.W. Clozapine: back to future for schizoprenia research. *Lancet*. 1995; 345 (8957): 1063-1064. PMID: 7715333
 11. Whitney Z.I., Procyshyn R.M., Fredrikson D.H., Barr A.M. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 71 (4): 389-401. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1807-1>. PMID: 25627831
 12. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (1): 73-96. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.974549>. PMID: 25400109
 13. Aneja J., Sharma N., Mahajan S., Chakrabarti S., Grover S. Eosinophilia induced by clozapine: a report of two cases and review of the literature. *J. Family Med. Prim. Care.* 2015; 4 (1): 127-129. <http://dx.doi.org/10.4103/2249-4863.152269>. PMID: 25811003
 14. Velayudhan R., Kakkan S. Late onset clozapine induced agranulocytosis. *Indian J. Psychol. Med.* 2014; 36 (4): 425-427. <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7176.140738>. PMID: 25336778
 15. Kiryukhina N.A., Shigeyev S.V. Ostraya intoksikatsiya klozapinom – aktualnaya sudбно-медитсinskaya problema. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiem, posvyashchennoi pamyati professora G.A.Pashinyana. [Acute intoxication with clozapine is a topical forensic medical problem. Proceeding of the Scientific-and-Practical Conference dedicated to the memory of Prof. G.A. Pashinyan]. Moscow; 2011. [In Russ.]
 16. Murkhanov R.A. Klinicheskie aspekty otravleniya klozapinom. [Clinical aspects of clozapine poisoning]. *Aktualnye Voprosy Vnutrennikh Boleznei*. 2000; 24: 252. [In Russ.]
 17. Matsuda K.T., Cho M.C., Lin K.M., Smith M.W., Young A.S., Adams J.A. Clozapine dosage, serum levels, efficacy and side-effect profiles: a comparison of Korean-American and Caucasian patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 32 (2): 253-257. PMID: 8783895
 18. Ackenheil M. Clozapine pharmacokinetic investigations and biological effects in man. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 (Suppl): S32-S37. PMID: 2682731
 19. Christians U. The future of therapeutic drug monitoring -pharmacodynamic and toxicodynamic monitoring. *Ther. Drug Monit.* 2004; 30 (2): 151-158. <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31816b9063>
 20. Gardiner T.H., Lewis J.M., Shore P.A. Distribution of clozapine in the rat: localization in lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 (1): 151-157. PMID: 660545
 21. Zimica L.N., Mikhailova G.V., Barinova M.V., Pavlenko E.Yu., Polozov M.A., Popov S.V., Rozumnyi P.A., Ilyashenko K.K., Ermokhina T.V. Morfolоgicheskie aspekty ostrykh otravlenii azaleptinom. [Morphological aspects of acute intoxication with azaletptin]. *Sudбно-Meditсinskaya Ekspertiza*. 2008; 51 (3): 8-10. PMID: 18589664. [In Russ.]
 22. Winckel K., Siskind D., Hollingworth S., Wheeler A. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2015; 49 (2): 188. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414554269>. PMID: 25296630
 23. Haas S.J., Hill R., Krum H., Liew D., Tonkin A., Demos L., Stephan K., McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of the rat: localization in lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 (1): 151-157. PMID: 660545
 24. Zimica L.N., Mikhailova G.V., Barinova M.V., Pavlenko E.Yu., Polozov M.A., Popov S.V., Rozumnyi P.A., Ilyashenko K.K., Ermokhina T.V. Morfolоgicheskie aspekty ostrykh otravlenii azaleptinom. [Morphological aspects of acute intoxication with azaletptin]. *Sudбно-Meditсinskaya Ekspertiza*. 2008; 51 (3): 8-10. PMID: 18589664. [In Russ.]
 25. Winckel K., Siskind D., Hollingworth S., Wheeler A. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2015; 49 (2): 188. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414554269>. PMID: 25296630
 26. Haas S.J., Hill R., Krum H., Liew D., Tonkin A., Demos L., Stephan K., McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of

- отравлениях азалептином и этиловым алкоголем. *Мед. экспертиза и право*. 2013; 4: 35-36.
27. *Arias S.A., Cohen P., Kwon J.S.* Clozapine-induced lymphocytic alveolitis. *Am. J. Psychiatry*. 2011; 168 (2): 210-211. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101494>. PMID: 21297049
 28. *Lewis A., Gibbs A., Hope-Gill B.* Probable occupational pneumonitis caused by inhalation of crushed clozapine. *Occup. Med. (Lond.)*. 2012; 62 (5): 385-387. <http://dx.doi.org/10.1093/ocmed/kqs041>. PMID: 22638645
 29. *Ильяшенко К.К., Лужников Е.А.* Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: МЕДПРАКТИКА; 2004: 175.
 30. *Казан В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.И.* Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.; 1986: 136.
 31. *Oyewumi L.K., Cernovsky Z.Z., Freeman D.J., Streiner D.L.* Relation of blood counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and nor-clozapine. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (3): 257-261. PMID: 11987477
- Поступила 18.04.2015**
24. *Garcia G.J., Chagas M.H., Silva C.H., Machado-de-Sousa J.P., Crippa J.A., Hallak J.E.* Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015; 37 (1): 71-79. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1387>. PMID: 25806554
 25. *Elmorsy E., Elzalabany L.M., Elsheikha H.M., Smith P.A.* Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res.* 2014; 1583: 255-268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.011>. PMID: 25139421
 26. *Bashirova A.R., Sundukov D.V., Golubev A.M.* Morfofunktsionalnye patologicheskie izmeneniya golovnoy mozga pri smertelnykh otravleniyakh azaleptinom i etilovym alkogolem. [Pathological morphofunctional changes in the brain during fatal intoxications with aza-leptin and ethanol]. *Meditinskaya Ekspertiza i Pravo*. 2013; 4: 35-36. [In Russ.]
 27. *Arias S.A., Cohen P., Kwon J.S.* Clozapine-induced lymphocytic alveolitis. *Am. J. Psychiatry*. 2011; 168 (2): 210-211. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101494>. PMID: 21297049
 28. *Lewis A., Gibbs A., Hope-Gill B.* Probable occupational pneumonitis caused by inhalation of crushed clozapine. *Occup. Med. (Lond.)*. 2012; 62 (5): 385-387. <http://dx.doi.org/10.1093/ocmed/kqs041>. PMID: 22638645
 29. *Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A.* Toksicheskoe porazhenie dykhatelnoi sistemy pri ostrykh otravleniyakh. [Toxic lesion of the respiratory system in acute poisonings]. Moscow: MEDPRAKTIKA; 2004: 175. [In Russ.]
 30. *Kagan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.I.* Problema analiza endogennykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov. [A problem in the analysis of endogenous lipid peroxidation products]. Moscow; 1986: 136. [In Russ.]
 31. *Oyewumi L.K., Cernovsky Z.Z., Freeman D.J., Streiner D.L.* Relation of blood counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and nor-clozapine. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (3): 257-261. PMID: 11987477
- Submitted 18.04.2015**

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНЫЙ СПЕКТР КОЛЕБАНИЙ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ И В РЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ

И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина

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

Effect of Perfluorane on the Amplitude-Frequency Spectrum of Fluctuations in Cerebral Blood Flow in Hemorrhagic Hypotension and During the Reperfusion Period

I. A. Ryzhkov, Yu. V. Zarzhetsky, I. S. Novoderzhkina

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

Цель исследования. Изучение с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) влияния перфторана на динамику параметров микрогемодинамики в пияльных сосудах крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно). С целью измерения АД, забора, реинфузии крови и введения инфузионных растворов катетеризовали хвостовую артерию. Кровоток в пияльных сосудах левой теменной области (координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва) регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02, НПП «ЛАЗМА», Россия). Использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. На 10-й минуте после забора крови животным вводили раствор NaCl 0,9% (ФР, n=15) или перфторан (ПФ, n=16) в дозе 3 мл/кг массы тела. На 60-й минуте после забора крови проводилась аутогемотрансфузия, после чего следовал реперфузионный период (60 мин). При анализе ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: показатель микроциркуляции; максимальные амплитуды колебаний кровотока в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот методом вейвлет-анализа. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. **Результаты.** Гиповолемия приводила к снижению АД более чем на 50%, при этом кровоток в пияльных сосудах уменьшался менее чем на 20% от исходного уровня ($p < 0,05$). В этот же период наблюдалось увеличение амплитуды флуксуций, в основном, в нейрогенном (Ан) частотном диапазоне. Различия в параметрах микроциркуляции между группами ФР или ПФ заключались в сохранении на протяжении всего периода гиповолемии более высокой Ан в группе ФР, при этом группы не различались по уровню ПМ, pCO_2 и лактата в артериальной крови. После реинфузии крови и увеличения АД исследуемые параметры микроциркуляции не различались между группами и по сравнению с исходом, что указывало на компенсаторный характер изменения амплитуды флуксуций в ответ на развитие кровопотери. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПФ, по сравнению с ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях риска развития гипоксии во время гиповолемии. **Ключевые слова:** мозговой кровоток, ЛДФ, вейвлет-анализ, острая кровопотеря, перфторан.

Objective: to use laser Doppler flowmetry (LDF) to investigate the effect of perfluorane on the time course of microhemodynamic changes in the rat pial vessels in acute blood loss and after autohemotransfusion. **Material and methods.** Experiments were carried out on 31 outbred male rats weighing 300–400 g under anesthesia with intraperitoneal Nembutal 45 mg/kg. The caudal artery was catheterized to measure blood pressure (BP), to sample and reinfuse blood, and to administer infusion solutions. LDF (ЛАКК-02 device, LAZMA, Russia) was used to record blood flow in the pial vessels of the left parietal region (the center coordinates were 3 mm caudal to bregma and 2 mm left of the sagittal suture). A volume-fixed acute blood loss model was applied. The goal amount of blood loss was 30% of the circulating blood volume. At 10 minutes after blood sampling, the animals were administered 0.9% NaCl solution (physiologic saline (PS), n=15) or perfluorane (PF, n=16) in a dose of 3 ml/kg body weight. At 60 minutes following blood sampling, autohemotransfusion was used, after which there was a 60-min reperfusion period. The investigators analyzed LDF readings and determined the following indicators: microcirculation index; the maximum amplitudes of blood flow fluctuations in the endothelial, neurogenic, and myogenic frequency ranges by a wavelet analysis. The data were statistically processed using Statistica 7.0 software. **Results.** Hypovolemia caused a more than 50% reduction in BP; moreover, blood flow in the pial vessels decreased by less than 20% of its baseline level ($p < 0.05$). In the same period, there was an increase in the amplitude of flux motions mainly in the neurogenic (NA) frequency. The differences in microcirculatory parameters between the PS or PF groups were in the retention of higher NA in the PS group throughout hypovolemia; at the same time the groups did not differ in the arterial blood levels of the index

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ivan Ryzhkov
E-mail: riamed21@gmail.com

of perfusion (IP), pCO₂, and lactate. After blood reinfusion and BP elevation, the examined microcirculatory parameters did not differ between the groups and were similar to the baseline values, suggesting that there were compensatory changes in the amplitude of flux motions in response to evolving blood loss. **Conclusion.** The findings suggest that PF versus PS leads to the reduced tension of compensatory mechanisms for cerebral blood flow regulation at a risk for hypoxia during hypovolemia. **Key words:** cerebral blood flow, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, acute blood loss, perfluorane.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-14-22

Введение

Отличительной особенностью мозгового кровообращения является выраженная способность к ауторегуляции в широком диапазоне изменения системного артериального давления (АД) [1, 2]. Поддержание локального мозгового кровотока на относительно постоянном уровне при снижении АД до нижней границы ауторегуляции (по разным данным 40–70 мм рт. ст.) обеспечивается сложным комплексом компенсаторно-приспособительных реакций (прежде всего вазодилатацией) пилальных сосудов [3], в том числе изменением амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока на уровне микроциркуляции [4–6].

Перфторан — это плазмозаменитель, обладающий не только хорошей газотранспортной способностью, но и рядом других полезных фармакодинамических свойств (реологические, гемодинамические, мембраностабилизирующие и др.). Этот препарат используется при широком спектре заболеваний, включая острую кровопотерю и черепно-мозговую травму, при которых доказана его высокая клиническая эффективность [7, 8]. В эксперименте показано, что за счет улучшения функционального состояния эритроцитов, перфторан оказывает благоприятное влияние на реологические свойства крови, тем самым улучшая микроциркуляцию [9–11]. Есть единичные экспериментальные и клинические работы посвященные исследованию влияния перфторана на мозговой кровоток [12] и оксигенацию [13] в условиях кровопотери и реперфузии. Однако в доступной литературе нет данных о влиянии перфторана на регуляцию микроциркуляции в мозге при кровопотере. Целью данного экспериментального исследования стало изучение с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа влияния инфузии перфторана на динамику параметров микрогемодинамики в пилальных сосудах крысы при острой кровопотере и после аутогемотрансфузии.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезия поддерживалась повторными внутривенными инъекциями анестетика (нембутал 10 мг/кг каждые 40–50 мин или по требованию). С целью инвазивного измерения АД, забора, реинфузии крови и введения инфузионных растворов катетеризировалась хвостовая артерия. Катетер периодически промывался раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 50 ЕД/мл). Голову животного фиксировали в специальном станке. После срединного разреза кожи и мягких тканей головы, с помощью бура выполнялась краниотомия в левой теменной области (диа-

Introduction

Significant capability to implement blood flow autoregulation in a wide range of systemic blood pressure (BP) values is a distinctive feature of the cerebral circulation [1, 2]. Maintaining of local cerebral blood flow at a relatively constant level during lowering blood pressure to the lower limit of autoregulation (40–70 mm Hg according to different sources) is provided by a complex set of compensatory reactions of pial vessels (mainly, vasodilation) [3], including changes in the oscillations spectrum of microvascular blood flow [4–6].

Perfluorane (Perftoran, PF) is a fluorocarbon derivative with numerous useful patterns. PF serves as plasma substitute, potent gas transport system, product with pharmacodynamic properties (rheologic, hemodynamic, membrane stabilizing and others). This drug is used in a wide range of diseases, including acute blood loss and traumatic brain injury, in which its high clinical efficiency has been proved [7, 8]. PF had a beneficial effect on the rheological properties of the blood, improving the functional state of erythrocytes, and thereby improving microcirculation in experimental settings [9–11]. There are only few experimental and clinical studies devoted to the study of PF effects on the cerebral blood flow [12] and oxygenation [13] during blood loss and reperfusion. Data on PF influence on the regulation of cerebral microcirculation in blood loss are absent. The goal of current study was to characterize effects of PF administration the patterns of pial vessels microcirculation in rats during blood loss and post-resuscitation with the aid of LDF and wavelet analysis.

Materials and Methods

Experimental studies were started after the approval of the Ethical Committee of the V. A. Negovsky Institute for General Reanimatology. Experiments were carried out on 31 male outbred rats weighing 300g to 400g during spontaneous breathing and room temperature of 20–22°C. The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). Anesthesia was maintained by additional intraperitoneal injections of anesthetic (pentobarbital 15 mg/kg at intervals of 40 to 50 min or as required). Polyethylene catheter was advanced through the tail artery for invasive measurement of blood pressure, blood withdrawal/ reinfusion and drugs infusion. The catheter was flushed intermittently with saline solution (0,1 ml) containing 50 IU/ml of unfractionated heparin. Heads of anesthetized rats were firmly fixed using a special device. After middle incision of a head skin and soft tissues, a burr hole was drilled in the left site of the parietal bone (hole diameter was 2 mm, the coordinates of the center were as follows: 3 mm caudal from Bregma and 2 mm to the left from the sagittal suture). The dura and thin inner layer of the bone remained intact and moistened with saline.

The cerebral blood flow in the rat neocortex was recorded by LDF. The purpose of the LDF is a non-invasive optical sensing tis-

Blood Loss

метр отверстия 2 мм, координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва). Твердая мозговая оболочка и тонкий внутренний слой кости оставались интактными, увлажнялись физиологическим раствором.

Кровоток в неокортексе крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Суть метода ЛДФ состоит в оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим лазерным излучением и анализе излучения, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов. Отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) излучение имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. В результате компьютерной обработки отраженного сигнала формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм³) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания ПМ во времени представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие дает возможность определить вклад различных компонентов флаксмоций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (F, Гц) и максимальной амплитудой колебаний кровотока в этом диапазоне (A, пф. ед.). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется природой конкретного механизма модуляции кровотока и его относительной активностью во время проведения ЛДФ-метрии. Среди механизмов регуляции микроциркуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный (Аэ) — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный (Ан) — 0,04–0,15 Гц, миогенный (Ам) — 0,15–0,4 Гц, дыхательный (Ад) — 0,4–2 Гц, пульсовой (Ап) — 2–5 Гц [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 НПП «ЛАЗМА», Россия (длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие: монохроматическим лазером и анализируя свет, отраженный от движущихся эритроцитов. Рассеянный свет от движущихся эритроцитов имеет доплеровский сдвиг частоты относительно зондирующего сигнала. Этот сдвиг пропорционален количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Компьютер рассчитывает индекс перфузии (IP), который отражает перфузию в тестовом объеме (около 1 мм³) за определенный период времени и измеряется в произвольных перфузионных единицах (ПУ).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания IP представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие дает возможность определить вклад различных компонентов флаксмоций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (F, Гц) и максимальной амплитудой колебаний кровотока в этом диапазоне (A, ПУ). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется природой конкретного механизма модуляции кровотока и его относительной активностью во время проведения ЛДФ-метрии. Среди механизмов регуляции микроциркуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный (Аэ) — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный (Ан) — 0,04–0,15 Гц, миогенный (Ам) — 0,15–0,4 Гц, дыхательный (Ад) — 0,4–2 Гц, пульсовой (Ап) — 2–5 Гц [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 (SPE «ЛАЗМА», Россия; длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие: монохроматическим лазером и анализируя свет, отраженный от движущихся эритроцитов. Рассеянный свет от движущихся эритроцитов имеет доплеровский сдвиг частоты относительно зондирующего сигнала. Этот сдвиг пропорционален количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Компьютер рассчитывает индекс перфузии (IP), который отражает перфузию в тестовом объеме (около 1 мм³) за определенный период времени и измеряется в произвольных перфузионных единицах (ПУ).

Колебания кровотока (флаксмоции) и их изменения позволяют получить информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции. Колебания IP представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [14, 15]. Спектральное разложение ЛДФ-граммы на гармонические составляющие дает возможность определить вклад различных компонентов флаксмоций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (F, Гц) и максимальной амплитудой колебаний кровотока в этом диапазоне (A, ПУ). В свою очередь, каждый частотный компонент флаксмоций определяется природой конкретного механизма модуляции кровотока и его относительной активностью во время проведения ЛДФ-метрии. Среди механизмов регуляции микроциркуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный (Аэ) — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный (Ан) — 0,04–0,15 Гц, миогенный (Ам) — 0,15–0,4 Гц, дыхательный (Ад) — 0,4–2 Гц, пульсовой (Ап) — 2–5 Гц [16]. В скобках приведены сокращенные обозначения максимальных амплитуд колебаний кровотока в соответствующем диапазоне. В исследовании В. В. Александрина [17] колебания мозгового кровотока нейрогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц, а остальные диапазоны частот не отличались от приведенных значений для кожи крысы (соответственно, миогенный составил 0,126–0,4 Гц).

Световой зонд аппарата ЛАКК-02 НПП «ЛАЗМА», Россия (длина волны 0,63 мкм) устанавливали над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществлялась на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделялись фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. В настоящей работе исследовались активные составляющие флаксмоций. При анализе каждой ЛДФ-граммы определялись сле-

дующие параметры: среднее значение ПМ в интервале времени регистрации; максимальные амплитуды колебаний кровотока в соответствующих диапазонах частот (Аэ, Ан, Ам), полученные методом вейвлет-анализа ЛДФ-грамм.

Этапы эксперимента.

1. Исходное состояние.
2. Кровопотеря. Мы использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери, позволяющей оценить естественное течение патологического процесса и динамику компенсаторно-приспособительных реакций организма в постгеморрагическом периоде [18]. ОЦК крысы рассчитывался как 6,5% от массы тела [19, 20]. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. Кровь забиралась шприцем, содержащим 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора, тремя равными порциями (по 10% ОЦК) в течение 20 мин (1-я, 10-я и 20-я минуты).

3. Период гиповолемии (60 мин). На 10-й минуте данного периода животным контрольной группы (ФР – физиологический раствор, $n=15$), производили медленное в/а введение (3 мл/кг) 0,9% р-ра NaCl; животным опытной группы (ПФ – перфторан, $n=16$) вводился перфторан (ОАО НПФ «Перфторан», Россия) в том же объеме.

4. Реинфузия (аутогемотрансфузия) крови осуществлялась в течение 10 мин (1-я, 5-я и 10-я минуты) тремя порциями (по 10% ОЦК).

5. Реперфузионный период (60 мин).

6. Эвтаназия осуществлялась летальной дозой анестетика (нембутал 150 мг/кг).

Регистрацию системного артериального давления (АД) и запись ЛДФ-граммы проводили в исходном состоянии (через 20 мин стабилизации после подготовительных процедур); 1–10 минут после третьего забора крови (до введения препаратов); на 15–25-й, 30–40-й и 50–60-й минутах периода гиповолемии; 5–15-й и 50–60-й минутах реперфузионного периода. Забор проб крови (0,5 мл) для исследования кислотно-основного состояния (КОС: pH, pCO₂, pO₂, BE) и уровня лактата с помощью портативного проточного анализатора i-STAT-300 (США) проводили в исходном состоянии, на 60-й минуте гиповолемии и на 60-й минуте реперфузионного периода.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 методом ANOVA и критериев U (для независимых выборок) и T (для зависимых выборок) Вилкоксона-Манна-Уитни. Анализируемые величины представлены в виде: Me (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии группы с введением ФР или ПФ по всем исследуемым параметрам кровотока в пилальных сосудах на микроциркуляторном уровне и АД не различались (табл.).

После забора крови в объеме 30% ОЦК в обеих группах АД снизилось от исходного уровня, в среднем, на 58,3 и 62,2% в контрольной группе и в группе с введением ПФ соответственно ($p<0,01$). На фоне значительного уменьшения АД произошло снижение ПМ в пилальных сосудах по сравнению с исходным уровнем на 15,7 и 15,6% в группах с введением ФР или ПФ соответственно ($p<0,05$). При этом Ан увеличилась в обеих группах, в то время как амплитуды флуксуций в эндотелиальном и миогенном частотном диапазонах оставались на исходном уровне (табл.). Примеры типичной (для данного этапа эксперимента) ЛДФ-граммы и ее вейвлет-анализа представлены на рис. 1 и 2.

the animals of test group (PF – perftoran, $n=16$) were administered with PF (RPC «Perftoran», Russia) in the same volume.

4. Reinfusion (autohemotransfusion) of blood was performed for 10 minutes (the 1st, 5th and 10th minutes) in three portions (10% of TBV).

5. Reperfusion period (60 min).

6. The animals were euthanized by injection of a lethal dose of Nembutal (150 mg/kg ip).

Registration of systemic blood pressure (BP) and the LDF-gram was performed at a baseline (after 20 min of animal stabilization); at 1–10 minutes after the third step of blood loss (before drug administration); at 15–25 minutes, 30–40 minutes, and 50–60 minutes of hypovolemia; at 5–15 minutes and 50–60 minutes of reperfusion. Blood samples (0.5 ml) to study the acid-base state (ABS: pH, pCO₂, pO₂, BE) and lactate level with the aid of a portable analyzer i-STAT-300 (Abbott, USA) was performed at a baseline, at 60th minute of hypovolemia and 60th minute of reperfusion.

Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0 by a One-Way ANOVA test and Mann-Whitney U test (for independent samples) and a t -test (for dependent samples). The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges: Me (25%, 75%). Differences between groups at $P<0.05$ were considered as significant.

Results and Discussion

At a baseline, the groups with saline (S) or PF administration did not differ in all investigated parameters of local cerebral blood flow as well as in the level of blood pressure (BP) (Table).

After the blood had been withdrawn (30% of TBV), BP decreased in both groups on average by 58.3% (S) and 62.2% (PF) compared to the baseline ($P<0.01$). Against the background of significant decrease in BP, in the pial vessels IP decreased by 15.7% (S) and 15.6% (PF) compared to the baseline ($P<0.05$). At the same time, An increased in both groups, while flux motions amplitudes in the endothelial and myogenic ranges remained at the baseline (Table). Examples of typical (for this stage of the experiment) LDF-gram and its wavelet analysis are presented in Figures 1 and 2.

10 minutes after S or PF administration (the 15–25 minutes of hypovolemia), BP increased in both groups compared to the previous stage of the experiment (before drugs administration). In PF group BP was higher than in the rats of comparing group (Table). At this stage of the experiment IP significantly increased in PF group, as well as in the control group, but as a trend (Table). Against this background, the values of Ae, An and Am in S group were greater in comparison with the baseline, while in PF group amplitudes of flux motions in the investigated frequency ranges did not differ from the baseline; Ae and An values were lower than in the control group (Table).

By the 30th minute of hypovolemia the BP increased in S group and decreased in PF group compared with the previous stage, so the BP in both groups was kept at the same level (Table). The values of IP did not differ between the groups as well, but values of An in S group remained greater than in PF group. In both groups An values were higher than at the baseline (Table).

By the end of hypovolemia (50–60 minutes) the compared groups did not differ in BP, IP and Ae. However,

Blood Loss

Динамика артериального давления и параметров микроциркуляции в левой теменной области неокортекса крысы в контрольной и опытной группах животных, Me (25%; 75%).

Dynamics of blood pressure and local cerebral blood flow in groups of rats received saline or perftoran, Me (25%; 75%).

Stage of experiment	Groups	IP, PU	Ae, PU	An, PU	Am, PU	BP, mm Hg
Baseline	S (n=15)	18,5 (16,4; 21,9)	0,17 (0,14; 0,18)	0,18 (0,14; 0,21)	0,17 (0,16; 0,20)	110,0 (100; 118)
	PF (n=16)	19,4 (17,3; 23,4)	0,14 (0,12; 0,22)	0,16 (0,15; 0,24)	0,17 (0,16; 0,24)	103,5 (98; 115)
1–10 minutes of Hyp (before S and PF administration)	S	15,1*** (13,6; 20,0)	0,16 (0,13; 0,23)	1,14*** (0,73; 1,79)	0,19 (0,15; 0,25)	42*** (38,5; 51,5)
	PF	16,1*** (13,3; 20,1)	0,17 (0,14; 0,28)	0,95*** (0,81; 1,28)	0,2 (0,19; 0,24)	40,0*** (35,0; 45,0)
15–25 minutes of Hyp	S	18,1### (13,9; 20,2)	0,23*** (0,19; 0,38)	1,90*** (0,92; 2,13)	0,23*** (0,18; 0,27)	60,0***,## (50; 65)
	PF	17,9## (16,3; 22)	0,18* (0,15; 0,21)	0,21*,## (0,15; 0,4)	0,17 (0,14; 0,26)	86,0*,***,## (80; 91)
30–40 minutes of Hyp	S	19,0 (14,6; 21,0)	0,18 (0,16; 0,22)	0,96***,## (0,29; 1,57)	0,21*** (0,20; 0,23)	63,0***,## (60; 80)
	PF	18,0 (15,9; 24,0)	0,20 (0,16; 0,26)	0,34*** (0,28; 0,42)	0,20 (0,16; 0,22)	65,0***,## (58; 74)
50–60 minutes of Hyp	S	19,5 (15,0; 21,0)	0,21 (0,15; 0,25)	0,54*** (0,26; 1,09)	0,23*** (0,18; 0,37)	78,0*** (68; 82)
	PF	18,9 (16,7; 24,4)	0,16 (0,12; 0,28)	0,29*** (0,23; 0,52)	0,18* (0,16; 0,22)	70,0*** (66; 80)
1–10 minutes of Rep	S	21,0 (17,9; 21,9)	0,18 (0,12; 0,19)	0,18 (0,16; 0,20)	0,18 (0,16; 0,20)	107,0## (103; 130)
	PF	18,2 (18,2; 23,0)	0,14 (0,11; 0,18)	0,17 (0,15; 0,23)	0,18 (0,16; 0,19)	105,0## (100; 107)
50–60 minutes of Rep	S	19,2 (18,3; 21,0)	0,15 (0,13; 0,17)	0,18 (0,16; 0,20)	0,20 (0,18; 0,21)	102,5 (99; 118)
	PF	19,2 (17,0; 22,8)	0,12 (0,10; 0,16)	0,21 (0,14; 0,26)	0,18 (0,16; 0,20)	90,0*,***,## (85,5; 100)

Note (примечание): Stage of experiment – стадия эксперимента; Baseline – исходное значение; minutes – минуты; Hyp (hypovolemia period) – период гиповолемии; Rep (reperfusion period) – реперфузионный период; Groups – группы; S (0.9% NaCl solution) – 0.9% раствор NaCl; PF (perftoran) – перфторан; PU (perfusion unit) – перфузионные единицы; IP (the index of perfusion) – индекс перфузии; Ae (flux motions amplitude in the range of 0,01–0,04 Hz) – амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,01–0,04 Гц; An (flux motions amplitude in the range of 0,04–0,15 Hz) – амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,04–0,15 Гц; Am (flux motions amplitude in the range of 0,15–0,4 Hz) – амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,15–0,4 Гц; BP (blood pressure, mm Hg) – артериальное давление, мм рт. ст. * – between groups at the same stage of the experiment – между группами в тот же период наблюдения ($P \leq 0,05$); ** – between groups at the same stage of the experiment – между группами в тот же период наблюдения ($P \leq 0,1$); *** – vs. Baseline – по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе ($P \leq 0,05$); # – vs. Baseline – по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе ($P \leq 0,1$); ## – vs. the previous stage of the experiment – по сравнению с предыдущим этапом исследования в той же группе ($P \leq 0,05$); ### – vs. the previous stage of the experiment – по сравнению с предыдущим этапом исследования в той же группе ($P \leq 0,1$).

Через 10 минут после введения ФР или ПФ отмечалось более высокое АД в обеих группах по сравнению с величиной этого показателя в момент, предшествующий введению препаратов. Но, при этом, в группе с введением ПФ АД было выше, чем у крыс сравнимой группы (табл.). В этот же период наблюдения отмечалось достоверное возрастание ПМ в группе с введением ПФ, а также в контрольной группе в виде тенденции (табл.). При этом крысы контрольной группы характеризовались более высокими величинами Аэ, Ан и Ам по сравнению с значениями этих показателей в исходном состоянии, в то время как в группе с введением ПФ амплитуды флуксмоций в исследуемых частотных диапазонах не отличались от исходного уровня, а Аэ и Ан были ниже, чем в контрольной группе (табл.).

К 30-й минуте периода гиповолемии АД увеличилось в контрольной группе и снизилось в группе животных с введением ПФ по сравнению с предыдущим

in the control group An and Am parameters were higher compared to PF group. Parameters An in both groups and Am in the control group were higher than at the baseline (Table 1).

At the 10th minute of reperfusion all investigated parameters did not differ from the corresponding baseline values in both groups (Table 1). At the 60th minute of reperfusion in PF group BP decreased compared with the previous stage of the experiment (10 minutes of reperfusion) and the baseline. In the control group, BP was remaining constant (Table 1). Between compared groups there were no differences in all investigated cerebral blood flow parameters, and they did not differ from the corresponding values at the baseline (Table 1).

ABS indices and lactate levels in arterial blood did not differ between compared groups in all stages of the experiment. However, in both groups after 60 minutes of hypovolemia lactate concentration increased (S – 1.31

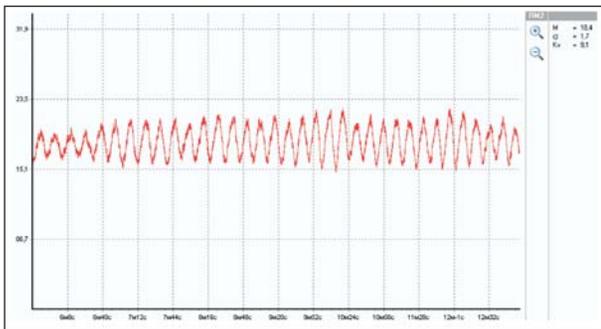


Рис. 1. Пример гистограммы лазерной доплеровской флоуметрии на 1–10-й минутах периода гиповолемии (до введения 0,9-процентного раствора хлорида натрия или перфторана).

Fig. 1. An example of laser Doppler flowmetry histogram acquired at time interval of 1–10 min of hypovolemia (before saline or perftoran administration).

Note (примечание): The abscissa: time, minute — по оси абсцисс: время, минуты; the ordinate: the index of perfusion (IP), perfusion units — по оси ординат: индекс перфузии (показатель микроциркуляции, ПМ), перфузионные единицы. One can see the patterns of major IP oscillations that reflect the oscillations of blood flow (fluxmotions) in pial microvessels of rat's neocortex — видны крупноамплитудные колебания ПМ, отражающие колебания кровотока в пимальных микрососудах неокортекса крысы (флаксмоции).

временем наблюдения таким образом, что величины АД в обеих группах оказались на одинаковом уровне (табл.). Величины ПМ также между группами не различались, в то время как Ан в группе с введением ФР также как и в предыдущем периоде исследования была больше, чем в сравниваемой группе. При этом амплитуды флаксмоций в нейрогенном частотном диапазоне оказались выше, чем в исходном состоянии в обеих группах (табл.).

К концу периода гиповолемии (60-я минута) сравниваемые группы не отличались по уровню АД, ПМ и Аэ. Однако в контрольной группе Ан и Ам были выше по сравнению с группой с введением ПФ. При этом Ан в обеих группах и Ам у крыс контрольной группы превышали значения этих показателей в исходном состоянии (табл.).

Через 10 минут после реинфузии забранной крови в обеих группах все исследуемые показатели не отличались от соответствующих исходных величин (табл.).

К 60-й минуте периода реинфузии в группе с введением ПФ произошло снижение АД по сравнению с предыдущим этапом исследования (через 10 минут после реинфузии крови) и исходным состоянием. В контрольной группе АД оставалось на постоянном уровне (табл.). Между сравниваемыми группами не наблюдалось различий по всем исследуемым показателям и их значения не отличались от соответствующих величин в исходном состоянии (табл.).

Показатели КОС и уровень лактата в артериальной крови не различались между сравниваемыми группами на всех этапах эксперимента. При этом в обеих

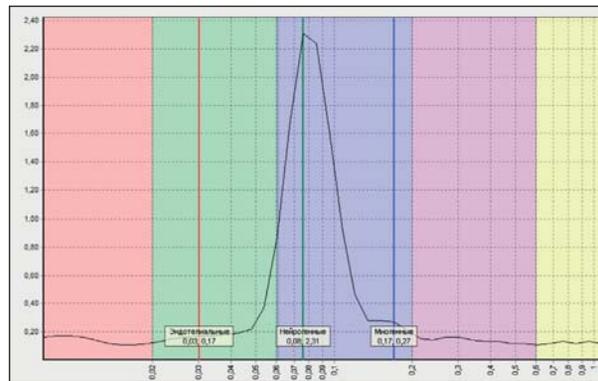


Рис. 2. Пример вейвлет-анализа гистограммы лазерной доплеровской флоуметрии на 1–10-й минутах периода гиповолемии (до введения 0,9-процентного раствора хлорида натрия или перфторана).

Fig. 2. An example of laser Doppler flowmetry histogram wavelet analysis at time interval of 1–10 minutes of hypovolemia (before saline or perftoran administration).

Note (примечание): The abscissa: flux motion's frequency, Hz — по оси абсцисс: частота флаксмоций, Гц; the ordinate: fluxmotion's amplitude, perfusion units — по оси ординат: амплитуда флаксмоций, перфузионные единицы. One can see the maximum amplitudes of the blood flow oscillations in pial microvessels of rat's neocortex (in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges) — выделены максимальные амплитуды колебаний кровотока в пимальных микрососудах неокортекса крысы (в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах).

[0.84; 1.92] mmol/L; PF — 1.70 [1.22; 2.08] mmol/L) compared to the lower values of this parameter at the baseline (less than 1 mmol/L).

Results of the present study confirm the data obtained by us earlier [6], that flux motions amplitudes in pial vessels are increasing during hemorrhagic hypotension. It should be noted that the data of other authors also indicate the activation of vasomotions as a result of blood loss [21, 22]. Results of our studies confirm the fact that one of the key factors in flux motions amplitudes alterations during blood loss is the level of BP. Indeed, flux motions amplitudes sharply increases with a decrease in BP to the lower limit of cerebral blood flow autoregulation, but returned to the baseline values after the reinfusion of withdrawn blood and an increase in BP.

The difference in flux motions amplitudes between the compared groups of animals can be explained by different levels of BP at the 10th minute of hypovolemia. However, at the 30th and 60th minutes of hypovolemia flux motions amplitudes in the control group continued to remain at a higher level compared to PF group, but the groups did not differ in the levels of BP.

Vasomotions were reported to be suppressed in a respiratory acidosis and potentiated during hypocapnia [23]. In the present study after 60 minutes of hypovolemia pCO₂ values in the control and test groups did not differ and was 47.2 (34.1; 59.7) and 50.0 (46.0, 54.8) mmHg, respectively. Therefore, this factor could not lead to a difference in flux-motions amplitudes between the study groups.

Increased activity of vasomotions was reported to be accompanied by the improvement of perfusion and oxy-

группах к 60-й минуте периода гиповолемии увеличилась концентрация лактата (ФР — 1,31 [0,84; 1,92] ммоль/л; ПФ — 1,70 [1,22; 2,08] ммоль/л) по сравнению с низкими значениями этого показателя в исходе (менее 1 ммоль/л).

Результаты настоящей работы подтверждают полученные нами ранее [6] данные об увеличении амплитуды флуксуций пиллярных сосудов в условиях гипотензии, вызванной кровопотерей. Следует отметить, что об усилении вазомоций в результате кровопотери свидетельствуют данные других авторов [21, 22]. Собственные результаты исследований подтверждают, что одним из решающих факторов в изменении амплитуды флуксуций в условиях кровопотери является уровень АД. Действительно, амплитуда флуксуций резко увеличивается при снижении АД до уровня нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока, но после реинфузии выпущенной крови и увеличения АД амплитуда флуксуций возвращается к исходным значениям.

Различием по уровню АД между группами с введением ФР или ПФ можно объяснить разницу в амплитуде флуксуций между этими группами на 10-й минуте гиповолемии. Однако, на 30-й и 60-й минутах гиповолемии амплитуда флуксуций в контрольной группе продолжала оставаться на более высоком уровне по сравнению с крысами, которым вводили ПФ, но при этом группы не различались по величине АД.

В литературе есть сообщения о подавлении вазомоций в условиях респираторного ацидоза и их потенцирования в условиях гипокапнии [23]. В настоящем исследовании на 60-й минуте гиповолемии значения pCO_2 в контрольной группе и в группе с введением ПФ не различались и составили 47,2 (34,1; 59,7) и 50,0 (46,0; 54,8) соответственно. Следовательно, действия этих факторов не могло привести к различию в амплитуде флуксуций между исследуемыми группами.

Есть данные, что усиление вазомоторной активности сопровождается улучшением перфузии и оксигенации данного сосудистого региона [24–26]. Поэтому увеличение амплитуды флуксуций в условиях риска развития гипоксии тканей является компенсаторной реакцией. В настоящем исследовании во время гиповолемии не наблюдалось различий между сравниваемыми группами по величине ПМ и уровню лактата.

Собственные исследования и данные литературы позволяют заключить, что введение ПФ, по сравнению ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях гиповолемии.

Заключение

Таким образом, развитие гиповолемии в результате острой кровопотери в размере 30% от ОЦК приводит к более, чем 50% снижению АД, при этом кровоток в пиллярных сосудах уменьшается менее, чем на 20% от

генерации в соответствующей сосудистой области [24–26]. Поэтому, увеличение амплитуды флуксуций в условиях риска тканевой гипоксии является компенсаторным ответом. В настоящем исследовании во время гиповолемии не было различий между сравниваемыми группами по значениям ПМ и лактата.

Наше исследование и опубликованные данные свидетельствуют о том, что введение ПФ, но не S, приводит к снижению активности компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока во время гиповолемии.

Conclusion

Data demonstrated, that development of hypovolemia due to acute blood loss (30% of TBV) resulted in more than 50% decrease in BP, at that the blood flow in pial vessels was decreased by less than 20% from a baseline. In this experimental model, the development of the pathological process was accompanied by the alterations in microcirculation regulation parameters in the form of increased flux motions amplitudes, mainly in the neurogenic frequency range. During hypovolemia differences in the parameters of microcirculation between the groups with S or PF administration (3 ml/kg) were associated with changes in the neurogenic component of flux motions: during the whole hypovolemia period the «neurogenic» flux motions amplitude in pial vessels remained higher in the animals with S administration, than in the rats with PF administration. During reperfusion the groups did not differ in the investigated parameters of cerebral blood flow, despite a moderate decrease in BP in the group with PF administration. These results suggest that PF reduces compensatory mechanisms activity in the regulation of cerebral blood flow in a risk of tissue hypoxia during hypovolemia.

исходного уровня. Развитие моделируемого патологического процесса сопровождается изменением параметров регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне в виде увеличения амплитуды флуксуций, в основном, в нейрогенном частотном диапазоне. В период гиповолемии различия между показателями кровотока на микроциркуляторном уровне между группами с введением ФР или ПФ в дозе 3 мл/кг массы тела связаны с изменением нейрогенной составляющей амплитудных характеристик флуксуций и заключаются в сохранении на протяжении всего периода гиповолемии более высокой амплитуды флуксуций пиллярных сосудов у животных, с введением ФР, чем у крыс после введения ПФ в той же дозе. В реперфузионном периоде группы животных не различались по исследуемым показателям мозгового кровотока, несмотря на умеренное снижение АД в группе с введением ПФ. Эти результаты свидетельствуют о том, что ПФ, по сравнению с ФР, приводит к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях риска развития гипоксии во время гиповолемии.

Литература

1. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): 40-51. PMID: 6742212
2. Tønnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudsen G.M. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. *Exp. Physiol.* 2005; 90 (3): 349-355. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029512>. PMID: 15653714
3. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (5): 352-356. PMID: 22618788
4. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
5. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2013; 12 (3): 47-52.
6. Рыжков И.А., Кирсанова А.К., Заржецкий Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (2): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>
7. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваицкий Г.Р., Кайдаш А.Н., Онищенко Н.А., Симанов В.А., Воробьев С.И. Применение перфторана в клинической медицине. *Анестезиология и реаниматология.* 1995; 6: 12-17. PMID: 8713413
8. Сухорукое В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией. Пособие для врачей. 2-е изд. М.; 2008: 78.
9. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В. Влияние перфторана на морфологию эритроцита при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-5>
10. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В., Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (3): 6-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>
11. 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>
12. Александрин В.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Мороз В.В. Ранние постшемические нарушения мозгового кровотока и их коррекция перфтораном. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (3): 12-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-12-17>
13. Лубин А.Ю., Шмигельский А.В., Мошкин А.В. Применение перфторана в качестве гемодилютанта при проведении глубокой изоволевой гемодилюции у нейрохирургических больных. В кн.: Иваицкий Г.Р., Мороз В.В. (ред.). Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушчино; 1999: 37-50.
14. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 256.
15. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.; 2012: 32.
16. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681-2694. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/10/020>. PMID: 16675876
17. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2010; 9 (4): 63-66.
18. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szigártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1159/000348808>. PMID: 23615606
19. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil V.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928-932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
20. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010: 358.
21. Gustafsson U., Wårdell K., Nilsson G.E., Lewis D.H. Vasomotion in rat skeletal muscle induced by hemorrhage as recorded by laser-Doppler

References

1. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): 40-51. PMID: 6742212
2. Tønnesen J., Pryds A., Larsen E.H., Paulson O.B., Hauerberg J., Knudsen G.M. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. *Exp. Physiol.* 2005; 90 (3): 349-355. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029512>. PMID: 15653714
3. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70 (5): 352-356. PMID: 22618788
4. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
5. Aleksandrin V.V. Dinamika veivlet-spektra pri autoregulyatsii mozgovogo krovotoka. [Time course of changes in the wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow]. *Regionarnoe Krovooobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2013; 12 (3): 47-52. [In Russ.]
6. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Yu.V. Amplitudno-chastotnyi spektr kolebaniy mozgovogo krovotoka pri gemorragicheskom shoke. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The amplitude and frequency spectrum of cerebral blood flow fluctuations in hemorrhagic shock. *General Reanimatology.*] 2014; 10 (2): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-6-17>. [In Russ.]
7. Moroz V.V., Krylov N.L., Ivaniitsky G.R., Kaidash A.N., Onishchenko N.A., Simanov V.A., Vorobyev S.I. Primenenie perfortana v klinicheskoi meditsine. [The use of perfortan in clinical medicine]. *Anestezologiya i Reanimatologiya.* 1995; 6: 12-17. PMID: 8713413. [In Russ.]
8. Sukhorukov V.P., Ragimov A.A., Pushkin S.Yu., Maslennikov I.A., Bondar O.G. Perfortan- perfortuglerodnyi krovезаменитель s gazotransportnoi funktsiey. Posobie dlya vrachei. 2-e izd. [Perfluorane is a perfluorocarbon gas transporting blood substitute. A manual for physicians. 2nd ed.]. Moscow; 2008: 78. [In Russ.]
9. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V. Vliyaniye perfortana na morfologiyu eritrotsita pri ostroi krovopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Effect of perfluorane on the morphology of a red blood cell in acute blood loss. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (5): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-5>. [In Russ.]
10. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V., Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V. Korrektsiya poikilotsitoza i biokhimicheskikh pokazatelei krovi pri ostroi krovopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of poikilocytosis and blood biochemical indicators in acute blood loss. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (3): 6-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>. [In Russ.]
11. 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.]
12. Aleksandrin V.V., Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Moroz V.V. Rannie postshemicheskie narusheniya mozgovogo krovotoka i ikh korrektsiya perfortanom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Early postischemic cerebral circulatory disorders and their correction with perfluorane. *General Reanimatology.*] 2006; 2 (3): 12-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-3-12-17>. [In Russ.]
13. Lubin A.Yu., Shmigelsky A.V., Moshkin A.V. Primenenie perfortana v kachestve gemodilyutanta u neirokhirurgicheskikh bolnykh. V kn.: Ivaniitsky G.R., Moroz V.V. (red.). Perfortorganicheskie soedineniya v biologii i meditsine. [Use of perfluorane as a blood diluent during deep isovolemic hemodilution in neurosurgical patients. In: Ivaniitsky G.R., Moroz V.V. (eds.). Organic perfluorane compounds in biology and medicine]. Pushchino; 1999: 37-50. [In Russ.]
14. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Rukovodstvo dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. A manual for physicians]. Moscow: Meditsina Publishers; 2005: 256. [In Russ.]
15. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi. Metodicheskoe posobie dlya vrachei. [Laser Doppler flowmetry in the evaluation of the status of blood microcirculation and its disorders. Guidance manual for physicians]. Moscow; 2012: 32. [In Russ.]
16. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler

Blood Loss

- flowmetry. *Microvasc. Res.* 1991; 42 (2): 224-228. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(91\)90090-X](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(91)90090-X). PMID: 1943837
22. Vollmar B., Preissler G., Menger M.D. Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): H1936-H1940. PMID: 7977824
 23. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431-439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
 24. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.2000.2254>. PMID: 11401461
 25. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
 26. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *J. Physiol. Heart Circ.* 2011; 301 (2): 442-449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
- Поступила 08.03.2015**
17. Aleksandrin V.V. Veivlet-analiz mozgovogo krovotoka u krysa. [Wavelet analysis in rat brain blood flow]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2010; 9 (4): 63-66. [In Russ.]
 18. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szjártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1159/000348808>. PMID: 23615606
 19. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil V.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928-932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
 20. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh. [A handbook on laboratory animals and alternative models in biomedical studies]. Moscow: Profil-2S; 2010: 358. [In Russ.]
 21. Gustafsson U., Wärde K., Nilsson G.E., Lewis D.H. Vasomotion in rat skeletal muscle induced by hemorrhage as recorded by laser-Doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* 1991; 42 (2): 224-228. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(91\)90090-X](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(91)90090-X). PMID: 1943837
 22. Vollmar B., Preissler G., Menger M.D. Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): H1936-H1940. PMID: 7977824
 23. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431-439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
 24. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.2000.2254>. PMID: 11401461
 25. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
 26. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *J. Physiol. Heart Circ.* 2011; 301 (2): 442-449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466

Submitted 08.03.2015

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ИНДЕКС ВНЕСОСУДИСТОЙ ВОДЫ ЛЕГКИХ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

С. Н. Авдейкин¹, И. Н. Тюрин¹, Н. А. Карпун², А. В. Саликов¹

¹ Городская клиническая больница № 12, Москва, Россия
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

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

Central Hemodynamics and Extravascular Lung Water Index in Varying Degrees of Community-Acquired Pneumonia

S. N. Avdeykin¹, I. N. Tyurin¹, N. A. Karpun², A. V. Salikov¹

¹ City Clinical Hospital Twelve, Moscow, Russia
26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia

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

Цель исследования — оценить особенности центральной гемодинамики (ЦГД), индекс внесосудистой воды и оксигенирующую функцию легких у больных с различным исходом лечения тяжелой внебольничной пневмонии (ВП). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включили 57 больных ВП. В зависимости от исхода ВП выделили 2 группы: 1-я (n=44) — больные (33 мужчины и 11 женщины), заболевание которых закончилось выздоровлением; 2-я (n=13) — больные (8 мужчин и 5 женщин), ВП у которых привела к летальному исходу. Выделенные группы не различались (p>0,05) по возрасту (48,1±2,3 и 55,3±4,1 лет), тяжести общего состояния по шкалам АРАСНЕ II (21,5±0,8 и 25,2±2,1 баллов) и SOFA (8,7±0,2 и 9,7±1,0 баллов). ВП была тяжелее (p<0,05) во 2-й группе: 3,5±0,1 и 4,4±0,27 балла по CURB-65. Все больные получали идентичную антибиотикотерапию. У всех больных осуществляли транспульмональную термодиллюцию по стандартной методике. Регистрацию показателей осуществляли по суткам. Данные обрабатывали статистически. Выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции (r). Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента или по критерию Манна-Уитни. **Результаты.** В 1-е сутки наблюдения для больных обеих групп были характерны тенденция к артериальной гипотензии, тахикардия, сниженные или близкие к нормальным значения центрального венозного давления (ЦВД). У больных 1-й группы были выше (p<0,05) сердечный индекс (2,9±0,2 и 2,1±0,1 л/мин/м²) и глобальная фракция изгнания сердца (ГФИС) (22,5±1 и 15,8±1,7%), а ЦВД (4,1±0,2 и 5,6±0,4 мм рт. ст.) — ниже (p<0,05). С 3-х суток у больных 2-й группы были более высокими (p<0,05), чем в 1-й, значения ЦВД, а СИ, ГФИС и некоторые другие показатели насосной функции сердца — сниженными. Индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) в обеих группах был практически одинаково повышен при поступлении. В дальнейшем у больных 1-й группы показатель снижался и к 6-7-м суткам лечения приближался к нормальным значениям. У больных 2-й группы ИВСВЛ оставался высоким и практически не снижался. Установили, что ИВСВЛ обратно коррелировал с ГФИС в 1–2-е (r=-0,35 — -0,58 при p<0,01) и 6–7-е сутки лечения (r=-0,67 — -0,43 при p<0,0001). **Заключение.** У больных с неблагоприятным течением тяжелой ВП, начиная с первых суток лечения, диагностируются признаки ОРДС и нарушения ЦГД, которые можно трактовать, как прогрессирующую правожелудочковую дисфункцию. Определяющая роль ОРДС в патогенезе нарушений ЦГД подтверждается стойкой обратной корреляционной связью между ИВСВЛ и интегральным показателем систолической функции сердца ГФИС. **Ключевые слова:** внебольничная пневмония, центральная гемодинамика, транспульмональная термодиллюция, интенсивное лечение.

Objective: to assess the specific features of central hemodynamics (CH), extravascular lung water index (EVLWI), and pulmonary oxygenizing function in patients with different outcomes of treatment for severe community-acquired pneumonia (CAP). **Subjects and methods.** The retrospective study enrolled 57 patients with CAP. According to its outcome, there were 2 groups: 1) 44 patients (33 men and 11 women), whose disease ended in recovery; 2) 13 patients (8 men and 5 women), whose CAP resulted in a fatal outcome. The groups did not differ in age (48.1±2.3 and 55.3±4.1 years) and overall disease severity according to the APACHE II (21.5±0.8 and 25.2±2.1 scores) and SOFA (8.7±0.2 and 9.7±1.0 scores) scales (p<0.05). CAP was more severe in Group 2: 3.5±0.1 and 4.4±0.27 CURB-65 scores (p>0.05). All the patients received identical antibiotic therapy. They underwent transpulmonary thermomodulation according to the standard procedure. The indicators were daily recorded. The data were statistically processed. A correlation analysis was made calculating the correlation coefficients (r). The significance of differences was estimated by the Student's t-test or Mann-Whitney test. **Results.** On day 1 of follow-up, the patients in both groups were prone to arterial hypotension, had

Адрес для корреспонденции:

Сергей Авдейкин
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

Correspondence to:

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

Pneumonia

tachycardia, lower or near-normal central venous pressure (CVP). Group 1 versus Group 2 had higher cardiac index (CI) (2.9 ± 0.2 and 2.1 ± 0.1 l/min/m²) and global ejection fraction (GEF) (22.5 ± 1 and $15.8 \pm 1.7\%$) ($p < 0.05$) and lower CVP (4.1 ± 0.2 and 5.6 ± 0.4 mm Hg) ($p < 0.05$). On day 3, Group 2 versus Group 1 had higher CVP ($p < 0.05$) and lower CI, GEF, and some other cardiac pump function indicators. Admission EVLWI was virtually equally elevated in both groups. In Group 1, the indicator decreased later on and approached the normal values at 6-7 days of treatment. In Group 2, EVLWI remained high and did not virtually decrease. The indicator was ascertained to be inversely correlated with GEF on treatment days 1–2 ($r = -0.35$ to -0.58 ; $p < 0.01$) and 6–7 ($r = -0.67$ to -0.43 ; $p < 0.001$). **Conclusion.** In the first 24 hours of treatment, the patients with the unfavorable course of severe CAP are diagnosed as having signs of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and impaired CH, which can be interpreted as progressive right ventricular dysfunction. The pivotal role of ARDS in the pathogenesis of CH disorders is borne out by the inverse correlation between EVLWI and integral cardiac systolic function indicator and GEF. **Key words:** community-acquired pneumonia, central hemodynamics, transpulmonary thermodilution, intensive treatment.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-23-32

Введение

Улучшение результатов лечения тяжелых форм пневмонии требует комплексного подхода к изучению этиопатогенеза критического состояния, развивающегося у этой категории больных [1–5]. В последнее время все активнее обсуждают патогенетическую роль нарушений центральной гемодинамики (ЦГД) и кардиальных осложнений в осложненном течении и неблагоприятных исходах тяжелой внебольничной пневмонии (ВП) [6–8]. Продемонстрирована высокая частота расстройств ЦГД и угрожающих аритмий у больных ВП с отягощенным кардиологическим анамнезом, например, при ишемической болезни сердца (ИБС), исходных нарушениях ритма и хронической недостаточности кровообращения (ХНК) [6–9]. Вместе с тем, сообщают, что развитие тяжелых кардиальных осложнений возможно у больных ВП с неотягощенным анамнезом, без анамнестических данных о сердечно-сосудистых заболеваниях [6, 11]. Указывают, что риск таких осложнений возрастает при тяжелом течении ВП [6, 10, 11].

Патогенез нарушений кровообращения при тяжелой ВП сложен и изучен не в полной мере. Обсуждают изолированное или совместное влияние ряда факторов: гипоксемии, гиперкапнии, нарушений вентиляции, интоксикации продуктами измененного метаболизма тканей, патологическое воздействие биологически активных веществ, нарушения реологических свойств крови и др. [12–15].

Исследования ЦГД у больных тяжелыми ВП крайне немногочисленны, а результаты их неоднозначны [10]. В аспекте обсуждаемой проблемы перспективным представляется использование транспульмональной термодилуции (ТПТД), которая хорошо зарекомендовала себя в различных клинических ситуациях [16]. Наш опыт продемонстрировал, что ТПТД обладает высокой информативностью и позволяет оценивать особенности нарушений ЦГД при ВП [17].

Цель исследования — оценить особенности ЦГД, индекс внесосудистой воды и оксигенирующую функцию легких у больных с различным исходом лечения тяжелой ВП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включили 57 больных ВП, подтвержденной рентгенологическим исследованием или КТ.

Introduction

Improved results of treatment of severe pneumonia requires an integrated approach to the study of etiology and pathogenesis in critical conditions developing in these patients [1–5]. Nowadays, the pathogenetic role of alterations of central hemodynamics (CHD) and cardiac complications in morbidity and adverse outcomes of severe community-acquired pneumonia (CAP) are discussing [6–8]. High incidences of CHD disorders and threatening arrhythmias in patients with a history of cardiac CAP history, for example, coronary heart disease (CHD), the original rhythm disturbances, and chronic circulatory failure (CHF) have been reported [6–9]. Development of serious cardiac events in patients with CAP, however, has been reported to occur in patients with no anamnestic data of cardiovascular diseases [6, 11]. Risk of cardiac complications was demonstrated to be increased in severe CAP [6, 10, 11].

The pathogenesis of circulatory disorders in severe CAP is complicated and has not been thoroughly studied. The impact of isolated or combinational influences of several factors such as hypoxemia, hypercapnia, disorders of ventilation, toxic products of metabolism, biologically active substances, alterations of rheological parameters of blood and other factors have been discussed so far [12–15].

Studies of CHD in patients with severe CAP are rather limited, and results results are ambiguous [10]. Several studies underlined the promise of transpulmonary thermodilution (TPTD) proved in clinics [16]. Our previous study has confirmed that TPTD is highly informative and allows evaluating the features of alterations of CHD in the CAP [17].

Objective — to assess the specific features of CH, extravascular lung water index and pulmonary oxygenating function in patients with different outcomes treatment for CAP.

Materials and Methods

The retrospective study included 57 patients with CAP, confirmed by X-ray or CT. At admission to the Intensive Care Unit (ICU) all patients provided written informed consent to the use of invasive monitoring of CHD and measures of intensive treatment.

Criteria for the selection of patients for clinical observations and inclusion in the study were as follows:

- age from 18 to 70 years;
- confirmed diagnosis of CAP;

При поступлении в отделение реаниматологии у всех больных было получено информированное согласие на использование инвазивного мониторинга ЦГД и меры интенсивного лечения.

Критерии отбора клинических наблюдений были следующими:

- возраст от 18 до 70 лет;
- подтвержденный диагноз ВП;
- начало ИВЛ в 1-е сутки интенсивного лечения;
- использование инвазивного мониторинга ЦГД с помощью ТПДТ.

Критерии исключения: хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе; тяжесть состояния по АРАСНЕ II более 26 баллов; тяжелая сопутствующая хроническая патология легких, почек, печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, беременность.

В зависимости от исхода ВП выделили 2 группы: 1-я ($n=44$) — больные (33 мужчины и 11 женщин), заболевание которых закончилось выздоровлением; 2-я ($n=13$) — больные (8 мужчин и 5 женщин), ВП у которых привела к летальному исходу на 18–22 ($20 \pm 1,2$) сутки после поступления в отделение реаниматологии. Выделенные группы не различались ($p>0,05$) по возрасту ($48,1 \pm 2,3$ и $55,3 \pm 4,1$ лет), тяжести общего состояния по шкалам АРАСНЕ II ($21,5 \pm 0,8$ и $25,2 \pm 2,1$ баллов) и SOFA ($8,7 \pm 0,2$ и $9,7 \pm 1,0$ баллов). ВП была тяжелее ($p<0,05$) во 2-й группе: $3,5 \pm 0,1$ и $4,4 \pm 0,27$ балла по CURB-65.

Все больные получали идентичное лечение: стартовую двухкомпонентную антибиотикотерапию (амоксциллин с клавулоновой кислотой и кларитромицин), инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, гемотрансфузий не было.

У всех больных при поступлении в отделение реаниматологии выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с мониторной системой PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems»). ТПДТ осуществляли по стандартной методике.

Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции кровообращения при ранней целенаправленной терапии сепсиса [18] и результатами ТПДТ. Стремилась обеспечивать среднее артериальное давление (АДср) выше 65 мм рт. ст. при значениях индекса глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) в пределах 680–800 мл/м²; показанием к назначению симпатомиметических препаратов (норадреналин) считали снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) до значений менее 1700 дин•с•см⁻⁵/м²; дофамин и адреналин назначали при снижении сердечного индекса (СИ) до уровня менее 2,5 л/мин/м².

Регистрацию показателей осуществляли по суткам: 1-е сутки — при поступлении больных в отделение реаниматологии после начала ИВЛ, далее 2–7-е сутки интенсивного лечения. Регистрировали АДср, центральное венозное давление (ЦВД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), СИ, индекс ударного объема (ИУО), ИГКДО и ИОПСС, глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) и индекс мощности сердца (ИМС), который рассчитывали по формуле: $СИ \times АДср / 451$ [19].

Анализировали частоту назначения симпатомиметических препаратов и тяжесть состояния по шкале SOFA. В первые сутки наблюдения оценивали тяжесть ВП по шкале CURB-65 и общее состояние больных по АРАСНЕ II.

Данные обрабатывали статистически с расчетом средних величин (M), средних частот признаков (P) и ошибок средних (m). Выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной линейной корреляции (r). При значениях r менее 0,3 корреляционную связь считали слабой, 0,3–0,69 — умеренной, 0,7 и более — тесной. Достоверность отличий в за-

starting the mechanical ventilation on the 1st day of intensive treatment;

- invasive monitoring of CHD using TPDT.

Exclusion criteria were as follows: chronic circulatory failure in past history; severity of the condition by APACHE II score of more than 26; severe concomitant chronic pathology of lung, kidney or liver; diabetes; cancer; acquired immune deficiency syndrome; pregnancy.

Depending on the outcome of the CAP 2 groups were identified: group 1 ($n=44$, 33 men and 11 women) that included patients with a disease that ended in recovery; group 2 ($n=13$, 8 men and 5 women), comprising of patients with fatal CAP that led to death in 18–22 (20 ± 1.2) hours after the admission to the Intensive Care Unit (ICU).

The groups did not differ in age (48.1 ± 2.3 and 55.3 ± 4.1 years, $P>0.05$), scaling by APACHE II (21.5 ± 0.8 and 25.2 ± 2.1 points, $P>0.05$) and SOFA (8.7 ± 0.2 and 9.7 ± 1.0 points, $P>0.05$). CAP was heavier in group 2: 3.5 ± 0.1 and 4.4 ± 0.27 points, CURB-65 scale ($P<0.05$). All patients received identical antibiotics. In all patients transpulmonary thermodilution was performed by standard methods. All patients received identical treatment: starting with two antibiotics (amoxicillin with clavulanic acid and clarithromycin), balanced crystalloid infusion solutions. No blood transfusions were performed.

All the patients at admission to the ICU were performed catheterization of the trunk vein (subclavian and/or internal jugular) and femoral artery catheter Pulsioath PV2015L204F («Pulsion Medical Systems SE, Germany»), which was connected to a monitoring system PiCCO-plus («Pulsion Medical Systems SE, Germany»). TPTD was performed by standard methods.

Infusion and administration of sympathomimetic drugs were performed in accordance to the protocol for correcting the circulation in early targeted therapy of sepsis [18] and the results of TPTD. Therapy was directed to provide a mean arterial pressure (MAP) above 65 mm Hg for values of the index of global end-diastolic volume (GEDV) within 680–800 ml/m²; the indication for sympathomimetic drug (noradrenaline) administration included decreased total peripheral vascular resistance index (SVRI) values to less than 1700 dyn•sec•cm⁻⁵/m²; dopamine and epinephrine was administered when the cardiac index (CI) was decreased to a level of less than 2.5 liters/min/m².

The parameters were recorded on day 1 on admission of patients at the department of critical care medicine after starting the mechanical ventilation and days 2–7 following the beginning of intensive treatment. MAP was recorded, central venous pressure (CVP), heart rate (HR), CI, stroke volume index (SVI), GEDV and SVRI, global ejection fraction of the heart (GEF), the index of cardiac function (CFI), extravascular lung water index (EVLWI) and the index of cardiac power (CPI), which is calculated by the formula: mean arterial pressure x cardiac output/451 [19].

We analyzed the frequency of prescription of sympathomimetic drugs and evaluated the severity of the condition by SOFA scale. On the first day of observation the severity of CAP was evaluated by CURB-65 and the general condition of patients was evaluated by APACHE II.

Data were statistically processed following calculation of averages (M), errors of the mean (m) and significance. Correlation coefficients were calculated (r). For values of r less than 0.3 the correlation was considered as a weak one, values of r within the ranges 0.3–0.69 were considered as moderate, 0.7 or more — strong correlation. Significant differences depending on the nature of the data distribution were evaluated by Student t -test or nonparametric Mann-Whitney test.

Results and Discussion

Patients in both groups on the first day of observation were characterized by a tendency to hypotension, tachycardia, reduced or close to normal values of CVP

Pneumonia

Изученные показатели на этапах исследования.
Parameters on the stages of the study.

Parameters	Groups	Parameters at the stages of study, days						
		1st	2nd	3d	4th	5th	6th	7th
Frequency of prescription of sympatomimetic, %	1	90.9	79.5	79.5	70.5	59.1	40.9	15.9
	2	100	100	69.2	69.2	69.2	69.2	76.9
MAP, mmHg	1	67.2±2.6	83.5±1.3#	92±1.4#	90±1.3#	89.8±1.2#	93.3±1.3#	93.8±1.4#
	2	72.9±2.1	87±2.5#	87.5±2.5#	86.8±1.7#	86±1.5#	89.2±2.4#	78.5±2*
HR, per min	1	116.7±3.4	95.5±2.5#	85.5±1.4#	85.9±1.8#	86.6±2#	89.5±1.8#	89.4±2.4#
	2	103.6±5.4*	111.6±5.5*	99.6±5.5*	103.7±5.4*	106.8±5.3*	107.6±8.7*	100.3±4.5*
CVP, mmHg	1	4.1±0.2	5.8±0.1#	6.1±0.1#	6.6±0.1#	6.8±0.1#	6.8±0.2#	7.1±0.2#
	2	5.6±0.4*	8.1±0.2**	8.5±0.2**	8.9±0.2**	9.3±0.1**	9.4±0.2**	10.3±0.3**
CI, l/min/m ²	1	2.9±0.2	3.5±0.1	3.8±0.1	4.1±0.1#	4.2±0.1#	4.8±0.1#	4.3±0.1#
	2	2.1±0.1*	3.1±0.2#	2.5±0.2*	2.4±0.1*	2.4±0.1*	2.1±0.1*	2.1±0.1*
SVI, ml/m ²	1	25.9±1.3	37.9±0.9#	46.2±1.8#	48.3±1.9#	50.4±2.0#	54.6±1.9#	50.3±2.2#
	2	21.8±1.6	29.1±3.1*#	27.0±3.0*	26.0±2.8*	24.1±2.5*	21.3±2.4*	21.9±1.9*
SVRI, dyn·sec·cm ⁵ /m ²	1	1636.0±106.3	1875.1±38.3#	1771.3±36.0	1760.3±39.0	1725.1±46.9	1615.1±36.5	1665.5±28.9
	2	1889.2±214.2	1780.2±126.0	1955.7±69.6*	1992.7±81*	2089.5±69.3*	2112.3±220*	1988.5±226.3
GEDI, ml/m ²	1	716.1±21	748.3±19	731.9±8	730.6±10	729.6±9	716.8±12	728.8±11
	2	673.3±50	745±34	802.6±32**	817.3±30**	830.1±24**	841±31**	873.3±22**
GEF, %	1	22.5±1.0	21.1±0.8	24.3±0.6#	26.4±0.6#	28.1±0.6#	27.6±0.6#	29.5±0.4#
	2	15.8±1.7*	18.1±1.6	21.3±1.2**	20.1±1.1**	19±1.1**	21.4±1.0**	17.61±1.2**
CFI, min	1	3.4±0.1	3.4±0.1	3.9±0.1	4.4±0.1#	4.6±0.1#	4.6±0.1#	4.7±0.1#
	2	3.2±0.4	3.9±0.3	3.8±0.3	3.7±0.2*	3.5±0.2*	3.7±0.2*	3.3±0.2*
CPI, wt/m ²	1	0.49±0.03	0.67±0.02#	0.75±0.03	0.79±0.03#	0.85±0.03#	1.0±0.04#	0.90±0.02#
	2	0.34±0.01*	0.60±0.05**	0.55±0.05**	0.51±0.05**	0.45±0.02**	0.43±0.02**	0.37±0.02*
EVLWI, ml/kg	1	13.1±1.5	11.6±1.4	10.1±1.1	9.1±0.8#	8.6±0.5#	7.8±0.5#	7.1±0.7#
	2	12.4±2.0	14.3±2.0	12.8±1.8	12.5±1.3*	12.2±0.8*	10.5±0.4*	12.7±1.5*
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	1	251.8±17	280.6±31	299.6±16#	302.5±20#	313±24#	323.4±18#	333.6±10#
	2	187±19*	197.8±10*	190.4±12*	193.4±17*	196.9±11*	189.9±12*	190.9±16*
SOFA, balls	1	8.7±0.2	7.5±0.2#	6.2±0.3#	5.8±0.3#	5±0.3#	4.1±0.3#	2.5±0.2#
	2	9.6±1.0	10.3±0.5*	7.5±0.6*	7.1±0.6**	6.7±0.7**	6.1±1.2#	9.5±0.6*

Note (примечание): Parameters — показатели; Frequency of prescription of sympatomimetic — частота назначения симпатомиметиков; MAP (mean arterial pressure) mmHg — среднее артериальное давление, мм рт.ст.; HR (heart rate), per min — частота сердечных сокращений в минуту; CVP (central venous pressure), mm Hg — центральное венозное давление, мм рт. ст.; CI (cardiac index) — сердечный индекс, л/мин/м²; SVI (stroke volume index), ml/m² — индекс ударного объема, мл/м²; SVRI (system vascular resistance index), dyn·sec·cm⁵/m² — индекс общего периферического сосудистого сопротивления, дин·с·см⁵/м²; GEDI (global end-diastolic index), ml/m² — индекс глобального конечного диастолического объема, мл/м²; GEF (global ejection fraction), % — глобальная фракция изгнания, %; CFI (cardiac function index), min — индекс функции сердца, мин; CPI (cardiac power index), wt/m² — индекс мощности сердца, Вт/м²; EVLWI (extravascular lung water index), ml/kg — индекс внесосудистой воды легких, мл/кг; SOFA, score — SOFA, баллы; groups — группы; parameters at the stages of study, days — параметры на стадиях исследования, дни. * — intergroup differences by Student's test — межгрупповые отличия по критерию Стьюдента ($P<0,05$); # — differences compared with the phase 1 by Student's test — отличия по сравнению с этапом 1 по критерию Стьюдента ($P<0,05$).

висимости от характера распределения данных оценивали по *t*-критерию Стьюдента или по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В 1-е сутки наблюдения для больных обеих групп были характерны тенденция к артериальной гипотензии, тахикардия, сниженные или близкие к нормальным значения ЦВД (таблица). Частота назначения симпатомиметических препаратов в группах составила 90 и 100%, при этом у больных 1-й группы были выше ЧСС, СИ, ГФИС и ИМС, а ЦВД — ниже. Не было межгрупповых отличий АДср, ИУО, ИОПСС, ИГКДО и ИФС.

На 2-е сутки интенсивного лечения в обеих группах состояние ЦГД улучшалось. У больных 1-й группы повышались АДср, ЦВД, ИУО, ИОПСС, ИМС а ЧСС, напротив, снижалась. Во 2-й группе увеличивались АДср, ЦВД и ИМС. Межгрупповые отличия становились

(Table). Frequency of prescriptions of sympathomimetic drugs in both groups were 90–100%, whereas patients in group 1 experienced higher heart rate values of CI, GEF and CPI, whereas IMS, CVP values were lower. There were no intergroup differences in MAP, SVI, SVRI, GEDI and CFI values.

On the 2nd day of intensive treatment in both groups the parameters of CVD became improved. Patients in group 1 were characterized by increased MAP, CVP, SVI, SVRI, CPI whereas the heart rate, on the contrary, was decreased. In patients from group 2 values of MAP, CVP and CPI were increasing compared to patients from group 1. Intergroup differences were minimal: patients in group 2 exhibited higher heart rate, CVP and SVI vs. group 1.

Starting from day 3, the intergroup differences in circulation parameters began to increase, and the hemodynamic profile in group 2 became less favorable. During days 3–5 during the treatment in ICU, patients from

лись минимальными: у больных 2-й группы были выше ЧСС, ЦВД и ИУО.

Начиная с 3-х суток, межгрупповые отличия показателей кровообращения начинали нарастать, причем «гемодинамический профиль» во 2-й группе становился менее благоприятным. На протяжении 3–5-х суток интенсивного лечения, у больных 2-й группы были более высокими, чем в 1-й, значения ЧСС, ЦВД, ИОПСС и ИГКДО, а СИ, ИУО, ГФИС, ИФС (с 4-х суток) и ИМС — сниженными. Симпатомиметические препараты назначали 70% больных 2-й группы; в остальных 30% наблюдений показаний к использованию кардиовазотропных препаратов не было: СИ превышал 2,5 л/мин/м², а АДср — 70 мм рт. ст.

Можно констатировать, что вплоть до 5-х суток лечения тяжелой ВП у больных с неблагоприятным течением заболевания (2-я группа) с помощью ТПТД регистрируются признаки снижения эффективности насосной функции сердца (снижение ИУО, ГФИС, ИФС, тенденция к повышению ИГКДО), однако они еще не сопровождаются выраженным уменьшением СИ и артериальной гипотензией, хотя ИМС стабильно снижен. В группе больных с благоприятным течением заболевания в течение этого же периода интенсивного лечения показатели ЦГД постепенно приближаются к референсным значениям, хотя более чем в 50% наблюдений сохраняется потребность в назначении симпатомиметических препаратов.

На 6–7-е сутки лечения межгрупповые отличия ЦГД становились максимально выраженными. У больных 1-й группы все показатели практически нормализовались на фоне постепенного снижения потребности в симпатомиметической терапии. Во 2-й группе регистрировали тенденцию к ухудшению параметров насосной функции сердца с отчетливым уменьшением не только расчетных показателей, но и СИ, несмотря на интенсивную симпатомиметическую терапию. Начинало снижаться АДср, нарастать ЦВД, а ИМС приближался к исходным крайне низким значениям.

ИВСВЛ в обеих группах был практически одинаково повышен при поступлении. В дальнейшем у больных 1-й группы показатель начинал снижаться и к 6–7-м суткам лечения приближался к нормальным значениям. У больных 2-й группы ИВСВЛ оставался высоким и практически не снижался, в результате чего, начиная с 4-х суток, нарастало межгрупповое различие в уровне показателя.

Клинико-лабораторные показатели у больных 1-й группы были значительно лучше, чем во 2-й, начиная с 1-х суток наблюдения (таблица). Средние значения PO_2/FiO_2 у больных 1-й группы исходно были выше 250 мм рт. ст. и, начиная с 4-х суток лечения, превышали 300 мм рт. ст. Во 2-й группе показатель был ниже 200 мм рт. ст. и не изменялся в процессе лечения.

Описанные межгрупповые отличия системы кровообращения и клинико-лабораторных показателей определили разнонаправленную динамику тяжести общего состояния больных, оцененной по SOFA (см.

group 2 had higher values heart rate, CVP, SVRI, GEDI and CI, SVI, GEF, CFI (the latter — from day 4), whereas CPI values were decreasing. Sympathomimetic drugs were prescribed in 70% of patients in group 2; in the remaining 30% of patients there were no indications for prescription of sympathomimetics since CI exceeded 2.5 L / min / m² and MAP was not less than 70 mm Hg.

Therefore, up to the fifth day of treatment of patients with unfavorable course of the disease and severe CAP (group 2) the parameters of reduced pumping function of the heart (reduction SVI, GEF, CFI, uptrend GEDI) as evaluated with the aid of TPTD were evident. However, these alterations were not accompanied by significant decrease in CI and hypotension, although CPI values were steadily reduced. In patients with a favorable course of the disease during the same period of intensive treatment, CHD values gradually approached the reference values, although more than 50% of patients required prescribed sympathomimetic drugs.

During days 6–7 of treatment the intergroup differences in CVD parameters became the most severe. In patients of group 1 almost all indicators were normalized with a gradual reduction of the need in sympathomimetic therapy. In patients of group 2 a tendency to worsen the pumping function of the heart was accompanied by decrease in CI values, despite intensive sympathomimetic therapy. Values of MAP were decreasing, whereas CVP values were increasing, and CPI was approaching to extremely low values compared to initial ones.

Values of EVLWI in both groups were similarly increased on admission. Then, in patients in group 1 EVLWI values began declining to normal values up to day 6–7 of treatment. Patients from group 2 exhibited higher values of EVLWI with no decrease, and beginning from day 4 the intergroup differences (group 1 vs. group 2) in the level of this parameter became a significant trend.

Clinical and laboratory findings in patients in group 1 were significantly improved compared to patients of group 2 started from the 1st day of observation (Table). The average values of PO_2/FiO_2 in patients in group 1 were initially above 250 mmHg. Starting from day 4 days, PO_2/FiO_2 values exceeded 300 mm Hg in group 1, whereas in patients from group 2 this index was below 200 mmHg and was not changing during the course of treatment.

Described intergroup differences in dynamics of circulatory system parameters were reflected in changes of SOFA (Table). On day 1 the severity in both groups was similar according to a SOFA scale (Table), however, starting from day 2 of treatment, the intergroup differences became clear. In group 1, the integral index decreased significantly and on day 7 its values were minimized. In group 2, on days 3–6 there was a trend in decreased overall severity of the condition of patients, however, the SOFA index remained above 6, and on day 7 the SOFA values returned to original values.

Correlation analysis of indicators of CHD demonstrated that the most stable was an inverse correlative rela-

таблицу). В 1-е сутки тяжесть состояния больных обеих групп по шкале SOFA была сходной (см. таблицу), но, начиная со 2-х суток лечения, межгрупповые отличия становились отчетливыми. В 1-й группе интегральный показатель значимо снижался и к 7-м суткам становился минимальным. Во 2-й группе на 3–6-е сутки наблюдали некоторое снижение общей тяжести состояния, но показатель SOFA оставался выше 6 баллов, а на 7-е сутки возвращался к исходным значениям.

При корреляционном анализе показателей ЦГД установили, что наиболее устойчивой была обратная связь между ГФИС и ЦВД, которая проявлялась уже в 1-е сутки наблюдения (рис. 1) и становилась особенно выраженной к 7-м суткам ($r=-0,68$; $p=0,0004$). СИ, ИУО и ИМС имели обратные средней степени корреляционные связи с ЦВД, которые проявлялись со 2-х суток исследования. В течение всего периода наблюдения зарегистрировали закономерную умеренную обратную зависимость между ИВСВЛ и PaO_2/FiO_2 , которая постепенно усиливалась и была максимальной на 5–7-е сутки лечения ($r=-0,35$ – $-0,6$; $p<0,01$).

Таким образом, у больных с неблагоприятным исходом ВП, начиная с 1-х суток лечения, отличительными особенностями ЦГД являются признаки нарушения насосной функции сердца (уменьшение ИУО, ИМС) и его общей систолической функции (снижение ГФИС) на фоне более высоких значений ЦВД и постепенно увеличивающегося ИГКДО. Есть основания полагать, что описанные изменения отражают правожелудочковую сердечную недостаточность на фоне острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и характерной для этого синдрома легочной гипертензии [20, 21]. Свидетельством наличия ОРДС у больных 2-й группы в течение всего периода наблюдения является высокий уровень ИВСВЛ [22, 23], не снижающийся в процессе интенсивного лечения.

Установив описанные отличия ЦГД, выполнили дополнительный анализ взаимосвязей между ИВСВЛ и параметрами кровообращения. Установили, что ИВСВЛ обратно коррелировал с ГФИС в 1–2-е ($r=-0,35$ – $-0,58$ при $p<0,01$) и 6–7-е ($r=-0,67$ – $-0,43$ при $p<0,0001$) сутки лечения (рис. 2 и 3). Начиная с 3-х суток ИВСВЛ также находился в обратной взаимосвязи с ИМС ($r=-0,3$ – $-0,44$ при $p<0,01$). Остальные корреляционные связи между ИВСВЛ и показателями ЦГД не были устойчивыми и проявлялись только эпизодически.

Обратная зависимость между повышенными значениями ИВСВЛ и сниженными ГФИС подтверждает, что фактором, определяющим состояние ЦГД у больных с неблагоприятным течением ВП являлся ОРДС, развившийся, вероятно, на догоспитальном этапе. Частота ОРДС в первые несколько суток после поступления больных ВП в отделение реаниматологии составляет 20–33% наблюдений [23, 24]. Причем летальность у этой категории больных в 3–5 раз выше, чем при несложном течении ОРДС [23–25]. Отмечают, что тяжесть ВП и общего состояния у больных с ОРДС значительно выше [25]. Приводят данные, что риск разви-

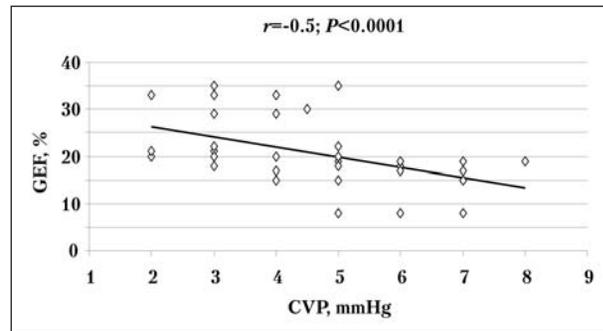


Рис. 1. Взаимосвязь между глобальной фракцией изгнания сердца и центральным венозным давлением в 1-е сутки лечения.

Fig. 1. Relationship between the global ejection fraction (GEF) and central venous pressure (CVP) on the 1st day of treatment.
Note (примечание): (r) coefficient of the pair of linear correlation – коэффициент парной линейной корреляции; (P) statistical level of significance – статистический уровень значимости.

tionship between GEF and CVP, which became evident from day 1 of observation (Fig. 1). This correlation strength was mostly prominent day 7 ($r=-0,68$; $P=0,0004$). CI, SVI and IMS moderately negatively correlated with CVP that became evident starting from day 2 of the study. During the observation period the moderate inverse relationship between EVLWI and PO_2/FiO_2 was defined that reached maximal values of r on days 5–7 of treatment ($r=-0,35$ – $-0,6$; $P<0,01$).

Therefore, in patients with unfavorable outcome of CAP, starting from the 1st day of treatment, the distinguishing feature of CHD included impaired pumping function of the heart (reduction SVI, CPI) and overall systolic function (reduced GEF) due to higher values of CVP and gradually increasing GEDI. There is a reason to consider the described changes as a result of right ventricular heart failure in acute respiratory distress syndrome (ARDS) accompanied by pulmonary hypertension [20, 21]. High level EVLWI that was not reduced during the course of intensive treatment in similar patients [22, 23] not directly confirms existence of ARDS in patients from group 2.

After the differences in CHD parameters were established, an additional analysis of the relationships between circulation parameters and EVLWI was performed. results demonstrated that EVLWI inversely correlated with GEF on days 1–2 ($r=-0,35$ – $-0,58$ $P<0,01$) and days 6–7 ($r=-0,67$ – $-0,43$, $P<0,0001$) of treatment (Figs. 2 and 3). Beginning from the day 3, EVLWI negatively correlated with CPI ($r=-0,3$ – $-0,44$ $P<0,01$). Other correlations between EVLWI and indicators of CHD were not sustainable, and appeared only occasionally.

The inverse relationship between high values of EVLWI and reduced GEF values confirms that ARDS (probably, pre-hospital developed) is the major force of alterations in CHD parameters in patients with unfavorable course of the CAP. The frequency of ARDS diag-

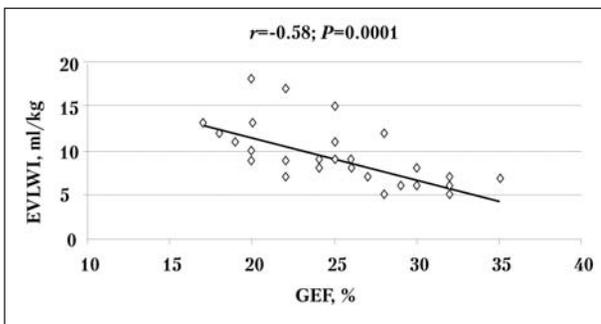


Рис. 2. Взаимосвязь между индексом внесосудистой воды легких и глобальной фракцией изгнания сердца на 2-е сутки лечения.

Fig. 2. Relationship between index of extravascular lung water (EVLWI) and the global ejection fraction (GEF) on the 2nd day of treatment.

Note (примечание): (r) coefficient of the pair of linear correlation — коэффициент парной линейной корреляции; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

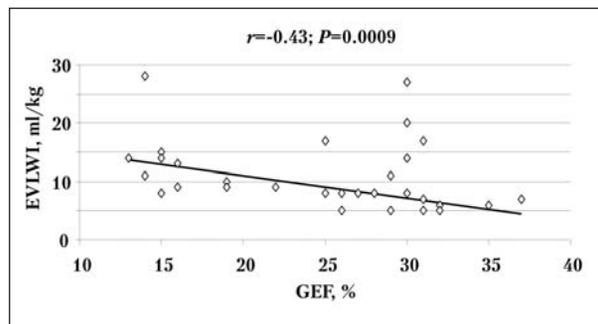


Рис. 3. Взаимосвязь между индексом внесосудистой воды легких и глобальной фракцией изгнания сердца на 7-е сутки лечения.

Fig. 3. Relationship between index of extravascular lung water (EVLWI) and the global ejection fraction (GEF) on the 7th day of treatment.

Note (примечание): (r) coefficient of the pair of linear correlation — коэффициент парной линейной корреляции; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

тия органной дисфункции и ОРДС в том числе максимален у больных с тяжелыми формами ВП [23]. В настоящем ретроспективном исследовании умершие больные с осложненным течением ВП были выделены в отдельную группу, для которой оказались характерны не только большая тяжесть ВП по шкале CURB-65, но и отчетливые признаки ОРДС II стадии по классификации В. В. Мороза и А. М. Голубева [2007] уже в первые сутки наблюдения: ИВСВЛ более 10 мл/кг и отношение PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст.

Вполне закономерно, что ОРДС и сопутствующая ему легочная гипертензия [20, 21] определили выявленные изменения ЦГД, которые проявлялись, прежде всего, правожелудочковой дисфункцией. О наличии последней свидетельствует раннее и выраженное снижение ГФИС — интегрального показателя, характеризующего систолическую функцию и левого и правого желудочка. В настоящем исследовании между ГФИС и ЦВД имела стойкая обратная корреляционная связь на всех этапах исследования (см. рис. 1). Это зависимость также свидетельствует о преимущественной роли нарушения функции правого желудочка в снижении ГФИС. Правожелудочковая дисфункция или недостаточность осложняет ОРДС в 22–25% наблюдений [26]. Указывают, что правожелудочковая недостаточность по типу «легочного сердца» является фактором риска неблагоприятного исхода ВП, осложненной ОРДС [20, 21, 26, 27]. Логичным представляется предположение, что в выделенной группе больных с летальным исходом ВП такой вариант нарушения ЦГД играл важную роль в танатогенезе.

При тяжелых формах ВП нарушения кровообращения могут являться следствием эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции и гемостаза, инфекционного и метаболического повреждения миокарда с миокардиальной и аритмогенной сердечной недостаточностью [28–31]. Все эти механизмы могут реализовываться и на начальном этапе лечения, приводя преимущественно к правожелудочковой недоста-

тосоме во время первых нескольких дней после поступления в реанимационное отделение больных с ВП [23, 24]. Смертность в CAP пациентах с ОРДС в 3–5 раз выше, чем у пациентов с uncomplicated ARDS [23–25]. Известно, что тяжесть CAP и общее состояние пациентов с ОРДС намного выше [25]. Кроме того, риск как органной дисфункции, так и ОРДС максимален у пациентов с тяжелыми формами CAP [23]. В этом ретроспективном исследовании пациенты, умершие от осложненного течения CAP, были выделены в отдельную группу, характеризующуюся как тяжестью CAP (по шкале CURB-65) и признаками II стадии ОРДС (согласно классификации В. В. Морозова и А. М. Голубева [2007]) уже в первые сутки наблюдения: ИВСВЛ более 10 мл/кг и отношение PO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст.

Поэтому, ОРДС и сопутствующая легочная гипертензия [20, 21] выявили изменения ЦГД, которые в основном проявлялись дисфункцией правого желудочка. Наличие последнего свидетельствует о ранней и выраженной дисфункции ГФИС — интегрального показателя, характеризующего систолическую функцию и левого и правого желудочка. В настоящем исследовании между ГФИС и ЦВД имела стойкая обратная корреляционная связь на всех этапах исследования (см. рис. 1). Эта зависимость также свидетельствует о преимущественной роли нарушения функции правого желудочка в снижении ГФИС. Правожелудочковая дисфункция или недостаточность осложняет ОРДС в 22–25% наблюдений [26]. Указывают, что правожелудочковая недостаточность по типу «легочного сердца» является фактором риска неблагоприятного исхода ВП, осложненной ОРДС [20, 21, 26, 27]. Логичным представляется предположение, что в выделенной группе больных с летальным исходом ВП такой вариант нарушения ЦГД играл важную роль в танатогенезе.

В тяжелых формах ВП нарушения кровообращения могут являться следствием эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции и гемостаза, инфекционного и метаболического повреждения миокарда с миокардиальной и аритмогенной сердечной недостаточностью [28–31]. Все эти механизмы могут реализовываться и на начальном этапе лечения, приводя преимущественно к правожелудочковой недоста-

точности без снижения СИ, как мы наблюдали на протяжении первых трех суток, так и в более поздние сроки, когда отчетливо уменьшается СИ и ИМС. Последний гемодинамический показатель может являться более значимым предиктором летальности, чем другие параметры ЦГД [19].

Полученные результаты представляются важными для оптимизации принципов интенсивного лечения больных тяжелой ВП. Можно предположить, что признаки правожелудочковой недостаточности, выявляемые на ранних сроках наблюдения, создают показания к назначению лекарственных средств с выраженным инотропным эффектом, например добутина или левосимендана, который начинают все более активно применять при тяжелых септических состояниях [32–33]. Отчетливые признаки ОРДС при ВП создают показания к использованию безопасных режимов ИВЛ [1] или ингаляционному назначению перфторана [34].

Заключение

Таким образом, у больных с неблагоприятным течением тяжелой ВП, начиная с первых суток интенсивного лечения, диагностируются признаки ОРДС и нарушения ЦГД, которые можно трактовать, как прогрессирующую правожелудочковую дисфункцию. Определяющая роль ОРДС в патогенезе нарушений ЦГД подтверждается стойкой обратной корреляционной связью между ИВЛ и интегральным показателем систолической функции сердца ГФИС.

Литература

1. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17>
2. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13-21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
3. 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>
4. 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.
5. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61-70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
6. Griffin A.T., Wiemken T.L., Arnold F.W. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (12): e1125–e1129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.07.005>. PMID: 24007923
7. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A., Chirinos J.A., Chen L., Fine M.J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality circulation. *Circulation*. 2012; 125 (6): 773-781. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>. PMID: 22219349
8. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F., Dorca J., Gudiol F., Carratalá J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 2013; 66 (1): 27-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.003>. PMID: 22981899
9. Singanayagam A., Singanayagam A., Elder D., Chalmers J. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular

(a) at the initial stage of treatment leading to a predominantly right heart failure without reducing CI, as was observed during the first three days of this study, and (b) at a later date, when CI and CPI were clearly reduced. The latter hemodynamic parameter might serve as a more significant predictor of mortality than other parameters of CHD [19].

The results are important for optimizing the principles of intensive treatment of patients with severe CAP. Data suggest that the symptoms of right heart failure, detected in the early stages of observation, provide indications for drugs with significant inotropic effect, such as dobutamine or levosimendan, which are becoming increasingly used in severe septic conditions [32–33]. Distinct signs of ARDS in CAP create indications for employing the safe modes of mechanical ventilation [15] or inhalation of clinically approved fluorocarbon-based drug Perftoran [34].

Conclusion

In patients with unfavorable course of severe CAP strating from the first days of intensive treatment the signs of ARDS and alteration of CHD are diagnosed. Appearance of these patterns are considered as a result of a progressive right ventricular dysfunction. The decisive role of ARDS in pathogenesis of CHD is confirmed by persistent negative correlation between EVLWI and GEF, the integral indicator of systolic function of the heart.

References

1. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Respiratornaya podderzhka v bezopasnom rezhime pri nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17>. [In Russ.]
2. 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.]
3. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimizatsiya PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *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.]
4. 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.]
5. 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 nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61-70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>. [In Russ.]
6. Griffin A.T., Wiemken T.L., Arnold F.W. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (12): e1125–e1129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.07.005>. PMID: 24007923
7. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A., Chirinos J.A., Chen L., Fine M.J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality circulation. *Circulation*. 2012; 125 (6): 773-781. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>. PMID: 22219349

- disease? *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 87-196. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00049111>. PMID: 21737556
10. Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е. Пути оптимизации интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики у больных внебольничной распространенной пневмонией. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6: <http://www.science-education.ru/120-16061>
 11. Aliberti S., Ramirez J. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2014; 27 (3): 295-301. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.000000000000055>. PMID: 24685550
 12. Morganroth J., Dimarco J., Anzueto A., Niederman M., Choudhri S.; CAPRIE Study Group. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2005; 128 (5): 3398-3406. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3398>. PMID: 16304291
 13. Musher D., Rueda A., Kaka A., Mapara S. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (2): 158-165. <http://dx.doi.org/10.1086/518849>. PMID: 17578773
 14. Зеулина Е.Е., Садчиков Д.В., Блохина Е.О. Негазообменные функции легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2012; 8 (3): 738-744.
 15. Cangemi R., Calvieri C., Falcone M., Bucci T., Bertazzoni G., Scarpellini M.G., Barilla F., Taliani G., Violi F., Battaglia S., Biliotti E., Calabrese C.M., Casciaro M., De Angelis M., De Marzio P., Esvan R., Fazi L., Sulekova L.F., Franchi C., Giordo L., Grieco S., Manzini E., Marinelli P., Mordenti M., Morelli S., Palange P., Pastori D., Pignatelli P., Capparruccia M.R., Romiti G.F., Rossi E., Ruscio E., Russo A., Solimando L., Trape S., Toriello F. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. *Am. J. Cardiol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.028>. PMID: 26089009
 16. 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>
 17. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А. Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18-24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>
 18. 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
 19. Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., Lejemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340-348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
 20. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care*. 2014; 4: 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>. PMID: 25593744
 21. Boissier F., Katsahian S., Razazi K., Thille A.W., Roche-Campo F., Leon R., Vivier E., Brochard L., Vieillard-Baron A., Brun-Buisson C., Mekontso Dessap A. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (10): 1725-1733. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2941-9>. PMID: 23673401
 22. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5-6): 7-9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>
 23. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Смелая Т.В. Острое повреждение легких при пневмониях. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 106-111. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-106>
 24. Toba A., Yamazaki M., Mochizuki H., Noguchi T., Tsuda Y., Kawate E., Suzuki Y., Takahashi H. Lower incidence of acute respiratory distress syndrome in community-acquired pneumonia patients aged 85 years or older. *Respirology*. 2010; 15 (2): 319-325. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01685.x>. PMID: 20070586
 25. Tseng J.S., Chan M.C., Hsu J.Y., Kuo B.L., Wu C.L. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2008; 13 (4): 505-509. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01293.x>. PMID: 18422867
 26. Legras A., Caille A., Begot E., Lhéritier G., Lhern T., MATHONNET A., Frat J.P., Courte A., Martin-Lefèvre L., Gouëlle J.P., Mercier E., Vignon P.; ARCO and CRICS network. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated acute cor pulmonale and patent foramen ovale: a multicenter noninvasive hemodynamic study. *Crit. Care*. 2015; 19: 174. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0898-5>. PMID: 25887151
 27. Weis J.M., Staicu S.A., Chase K.S. Lung-on-a-chip microdevice, right ventricular dysfunction as a predictor of survival, and lung ultrasound
 8. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F., Dorca J., Gudiol F., Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 2013; 66 (1): 27-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.003>. PMID: 22981899
 9. Singanayagam A., Singanayagam A., Elder D., Chalmers J. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 87-196. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00049111>. PMID: 21737556
 10. Sadchikov D.V., Zeulina E.E. Puti optimizatsii intensivnoi terapii narushenii tsentralnoi gemodinamiki u bolnykh vnebolnichnoi rasprostranennoi pnevmoniei. [Ways to optimize intensive therapy for central hemodynamic disorders in patients with community-acquired disseminated pneumonia]. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2014; 6: <http://www.science-education.ru/120-16061>. [In Russ.]
 11. Aliberti S., Ramirez J. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2014; 27 (3): 295-301. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.000000000000055>. PMID: 24685550
 12. Morganroth J., Dimarco J., Anzueto A., Niederman M., Choudhri S.; CAPRIE Study Group. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2005; 128 (5): 3398-3406. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3398>. PMID: 16304291
 13. Musher D., Rueda A., Kaka A., Mapara S. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (2): 158-165. <http://dx.doi.org/10.1086/518849>. PMID: 17578773
 14. Zeulina E.E., Sadchikov D.V., Blokhina E.O. Negazoobmennye funktsii legkikh v geneze tyazheloi rasprostranennoi virusno-bakterialnoi pnevmonii. [Non-gas exchange functions of the lung in the genesis of severe disseminated viral and bacterial pneumonia]. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinsky Zhurnal*. 2012; 8 (3): 738-744. [In Russ.]
 15. Cangemi R., Calvieri C., Falcone M., Bucci T., Bertazzoni G., Scarpellini M.G., Barilla F., Taliani G., Violi F., Battaglia S., Biliotti E., Calabrese C.M., Casciaro M., De Angelis M., De Marzio P., Esvan R., Fazi L., Sulekova L.F., Franchi C., Giordo L., Grieco S., Manzini E., Marinelli P., Mordenti M., Morelli S., Palange P., Pastori D., Pignatelli P., Capparruccia M.R., Romiti G.F., Rossi E., Ruscio E., Russo A., Solimando L., Trape S., Toriello F. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. *Am. J. Cardiol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.028>. PMID: 26089009
 16. Kuzkov V.V., Orlov M.M., Kryuchkov D.A., Suborov E.V., Bjertnes 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 interventions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 31-37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-31>. [In Russ.]
 17. Avdeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A. Optimizatsiya monitoringa gemodinamiki bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Optimization of hemodynamic monitoring in patients with severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 18-24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>. [In Russ.]
 18. 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
 19. Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., Lejemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340-348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
 20. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care*. 2014; 4: 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>. PMID: 25593744
 21. Boissier F., Katsahian S., Razazi K., Thille A.W., Roche-Campo F., Leon R., Vivier E., Brochard L., Vieillard-Baron A., Brun-Buisson C., Mekontso Dessap A. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (10): 1725-1733. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2941-9>. PMID: 23673401
 22. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5-6): 7-9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>
 23. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Смелая Т.В. Острое повреждение легких при пневмониях. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 106-111. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-106>
 24. Toba A., Yamazaki M., Mochizuki H., Noguchi T., Tsuda Y., Kawate E., Suzuki Y., Takahashi H. Lower incidence of acute respiratory distress syndrome in community-acquired pneumonia patients aged 85 years or older. *Respirology*. 2010; 15 (2): 319-325. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01685.x>. PMID: 20070586
 25. Tseng J.S., Chan M.C., Hsu J.Y., Kuo B.L., Wu C.L. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2008; 13 (4): 505-509. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01293.x>. PMID: 18422867
 26. Legras A., Caille A., Begot E., Lhéritier G., Lhern T., MATHONNET A., Frat J.P., Courte A., Martin-Lefèvre L., Gouëlle J.P., Mercier E., Vignon P.; ARCO and CRICS network. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated acute cor pulmonale and patent foramen ovale: a multicenter noninvasive hemodynamic study. *Crit. Care*. 2015; 19: 174. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0898-5>. PMID: 25887151
 27. Weis J.M., Staicu S.A., Chase K.S. Lung-on-a-chip microdevice, right ventricular dysfunction as a predictor of survival, and lung ultrasound

Pneumonia

- in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 1028-1029. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0469RR>. PMID: 24127800
28. Давидович И.М., Афонасков О.А., Скидан В.И. Поражения миокарда у больных внебольничной пневмонией молодого возраста: клинико-инструментальная характеристика. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2005; 21: 20-24.
 29. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006; 129 (5): 1349-1366. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1349>. PMID: 16685029
 30. Bem R.A., van den Berg E., Suidgeest E., van der Weerd L., van Woensel J.B., Grotenhuis H.B. Cardiac dysfunction in pneumovirus-induced lung injury in mice. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (5): e243-e249. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a7f9b>. PMID: 23867445
 31. Tongyoo S., Permpikul C., Lertsawangwong S., Poompichet A., Leaweruxoran A., Vilaichone W., Ratanarat R. Right ventricular dysfunction in septic shock. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94 (Suppl 1): 188-195. PMID: 21721446
 32. Hasslacher J., Bijuklic K., Bertocchi C., Kountchev J., Bellmann R., Duzendorfer S., Joannidis M. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes *in vitro* and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. *Crit. Care.* 2011; 15 (4): R166. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10307>. PMID: 21749676
 33. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F., Muzzi L., Karanikolas M., Scolletta S. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6 (2): 75-85. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr1702w>. PMID: 24578748
 34. Марченков Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе применения новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 22-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>
 24. Toba A., Yamazaki M., Mochizuki H., Noguchi T., Tsuda Y., Kawate E., Suzuki Y., Takahashi H. Lower incidence of acute respiratory distress syndrome in community-acquired pneumonia patients aged 85 years or older. *Respirology.* 2010; 15 (2): 319-325. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01685.x>. PMID: 20070586
 25. Tseng J.S., Chan M.C., Hsu J.Y., Kuo B.L., Wu C.L. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2008; 13 (4): 505-509. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01293.x>. PMID: 18422867
 26. Legras A., Caille A., Begot E., Lhéritier G., Lherm T., Mathonnet A., Frat J.P., Courte A., Martin-Lefèvre L., Gouëlle J.P., Mercier E., Vignon P.; ARCO and CRICS network. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated acute cor pulmonale and patent foramen ovale: a multicenter noninvasive hemodynamic study. *Crit. Care.* 2015; 19: 174. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0898-5>. PMID: 25887151
 27. Weis J.M., Staicu S.A., Chase K.S. Lung-on-a-chip microdevice, right ventricular dysfunction as a predictor of survival, and lung ultrasound in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 1028-1029. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0469RR>. PMID: 24127800
 28. Davidovich I.M., Afonaskov O.A., Skidan V.I. Porazheniya miokarda u bolnykh vnebolnichnoi pnevmoniei molodogo vozrasta: kliniko-instrumentalnaya kharakteristika. [Myocardium lesion in young patients with out-patient pneumonia: clinical characteristics]. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya.* 2005; 21: 20-24. [In Russ.]
 29. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006; 129 (5): 1349-1366. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1349>. PMID: 16685029
 30. Bem R.A., van den Berg E., Suidgeest E., van der Weerd L., van Woensel J.B., Grotenhuis H.B. Cardiac dysfunction in pneumovirus-induced lung injury in mice. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (5): e243-e249. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a7f9b>. PMID: 23867445
 31. Tongyoo S., Permpikul C., Lertsawangwong S., Poompichet A., Leaweruxoran A., Vilaichone W., Ratanarat R. Right ventricular dysfunction in septic shock. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94 (Suppl 1): 188-195. PMID: 21721446
 32. Hasslacher J., Bijuklic K., Bertocchi C., Kountchev J., Bellmann R., Duzendorfer S., Joannidis M. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes *in vitro* and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. *Crit. Care.* 2011; 15 (4): R166. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10307>. PMID: 21749676
 33. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F., Muzzi L., Karanikolas M., Scolletta S. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2014; 6 (2): 75-85. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr1702w>. PMID: 24578748
 34. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo distress-sindroma na osnove primeneniya noveishikh meditsinskikh tekhnologii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies. *General Reanimatology.*] 2012; 8 (4): 22-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>. [In Russ.]

Поступила 16.02.2015

Submitted 16.02.2015

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В 2009/2011 ГОДАХ

Ю. Л. Кецко^{1,2}, А. В. Лунина^{1,2},
Е. В. Петровская³, А. В. Лямин⁴

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ), Самара, Россия

¹ Кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Института последипломного образования СамГМУ,
Россия, г. Самара, 443096, ул. Больничная, д. 2

² Отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники СамГМУ

³ Отдел Клинической фармакологии Клиники СамГМУ

⁴ Бактериологическая лаборатория Клиники СамГМУ
Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165 Б

Evaluation of the Efficiency of Antibiotic Therapy in Patients with Viral and Bacterial Pneumonia in 2009/2011

Yu. L. Ketsko^{1,2}, A. V. Lunina^{1,2}, E. V. Petrovskaya³, A. V. Lyamin⁴

Samara State Medical University, Samara, Russia

¹ Department of Anesthesiology, Reanimatology, and Emergency Care,
Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University
2, Bolnichnaya St., Samara 443096, Russia

² Department of Reanimatology and Intensive Care, Samara State Medical University Clinic

³ Department of Clinical Pharmacology, Samara State Medical University Clinic

⁴ Bacteriology Laboratory, Samara State Medical University Clinic
165 B, Karl Marx Prospect, Samara 443079, Russia

Цель. Анализ эффективности назначенной антибактериальной терапии у больных вирусно-бактериальной пневмонией с разной степенью тяжести в эпидемический и постпандемический период (октябрь 2009 – февраль 2011 года). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 85 историй болезни пациентов с средним возрастом 35,92±13,3 года, из которых – 31 наблюдался и проходил лечение в условиях ОРИТ. Деление пациентов на группы произведено по критерию PaO₂/FiO₂: PaO₂/FiO₂ >300: 54 пациента; PaO₂/FiO₂ <300: 26 пациентов; PaO₂/FiO₂ < 200: 5 пациентов. **Результаты.** Методом регрессионного анализа доказана важность использования антибактериальной терапии у поступивших пациентов, отягощенных факторами риска с уровнем PaO₂/FiO₂>300. Исходя из результатов динамического бактериологического исследования, у всех пациентов с PaO₂/FiO₂< 200 с летальным исходом в условиях ОРИТ выявлен факт внутригоспитальной реинфекции полирезистентной микрофлорой с невозможностью осуществления целенаправленной антибактериальной терапии. **Заключение.** Раннее использование антибактериальной терапии у пациентов с PaO₂/FiO₂ >300, отягощенных факторами риска улучшает прогноз заболевания. У всех пациентов с PaO₂/FiO₂ < 300 при неэффективности антибактериальной пневмонии следует проводить динамический анализ бронхо-альвеолярного лаважного содержимого с переходом на целенаправленную антибактериальную терапию. У пациентов с PaO₂/FiO₂ < 200 существует максимально высокий риск нозокомиального реинфицирования с трудностями подбора адекватной антибактериальной терапии. Прослеживается достоверная взаимосвязь выявления полирезистентной флоры и летальностью в условиях ОРИТ. **Ключевые слова:** вирусно-бактериальная пневмония, пандемия, ОРДС, антибактериальная терапия, анализ микрофлоры, реинфекция, летальность

Objective: to analyze the efficiency of prescribed antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia of variable severity in the epidemic and postpandemic periods (October 2009 to February 2011). **Subjects and methods.** Case histories of 85 patients (mean age, 35.92±13.3 years) were retrospectively analyzed; out of them 31 patients were followed up and treated in intensive care units (ICU). The patients were grouped according to PaO₂/FiO₂: 1) PaO₂/FiO₂ >300 (n=54); 2) PaO₂/FiO₂ <300 (n=26); 3)

Адрес для корреспонденции:

Юрий Кецко
E-mail: Kezko-motor@mail.ru

Correspondence to:

Yuri Ketsko
E-mail: Kezko-motor@mail.ru

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ($n=5$). **Results.** Regression analysis proved the importance of antimicrobial therapy used in admitted patients having risk factors and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$. Bacteriological follow-up revealed that all the patients who had $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ and died in ICU had been nosocomially reinfected with polyresistant microorganisms and targeted antimicrobial therapy could not be performed. **Conclusion.** Early antibiotic therapy in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ and risk factors improves the prognosis of the disease. All the patients who have $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ and are ineffectively treated for antibacterial pneumonia should undergo follow-up analysis of bronchoalveolar lavage to be switched to targeted antibiotic therapy. The patients who have $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ are at the highest risk for nosocomial reinfection and pose difficulties in choosing adequate antibiotic therapy. There is a significant relationship between the detection of polyresistant microorganisms and ICU mortality rates. **Key words:** viral and bacterial pneumonia, pandemic, acute respiratory distress syndrome, antibiotic therapy, microbial assay, reinfection, mortality.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-33-40

Введение

Грипп и ОРВИ составляют 95% всех инфекционных заболеваний и занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире. Ежегодно в мире заболевает до 500 млн. человек, 2 млн. из которых умирают. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРВИ [3].

11 июня 2009 г. ВОЗ объявила о начале очередной пандемии гриппа А, определенным, как АН1N1 swl (т.е. swine-like) [5, 6]. С начала пандемии выделено более 551 тысячи вирусов гриппа, из них 78% относились к гриппу АН1N1 swl.

По данным Федерального центра, пандемия гриппа АН1N1 swl поразила население России в 1,6 раза больше (8,3%), чем сезонный грипп 2008 г. (5,2%) [1, 2].

Снижение уровня заболевших в постпандемическом периоде не уменьшает уровень летальности от sporadических случаев АН1N1 swl (30,1% против 21,8%, отношение шансов (ОШ): 1,5, от 1,1 к 2,1; [8]). Несмотря на наличие методических и национальных рекомендаций [3, 4], не раскрываются все патогенетические звенья развития тяжелого пандемического гриппа, а направления лечения не столь эффективны, как хотелось бы.

Цель исследования — анализ эффективности антибактериальной терапии (АБТ) у больных вирусно-бактериальной пневмонией с разной степенью тяжести в эпидемический и постпандемический период (октябрь 2009 — февраль 2011 года).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 85 историй болезни. Из них — 31 пациент переведен под наблюдение и лечение в ОРИТ. Средний возраст исследуемой группы пациентов составил $35,92 \pm 13,3$ года. Мужчин в группе — 5 (5,9%), их средний возраст $33 \pm 11,32$ года. Выявленные факторы риска у мужчин: ВИЧ-инфекция (20%), сахарный диабет (20%), ожирение (20%). У мужчин факторы риска встречались в 40% случаев, прогрессивно увеличиваясь с возрастом.

Средний возраст женщин составил $36,62 \pm 13,9$ лет. Факторами риска у женщин были: беременность (66,6%), ожирение (42,8%), сахарный диабет (19%). Факторы риска прослеживались у каждой из поступивших женщин. Средний срок с момента начала заболевания до поступления в стационар по исследуемой группе больных составил $7,92 \pm 4,29$ дня. Для мужчин этот срок $7 \pm 1,41$ дня, у беременных женщин — $6,5 \pm 3,18$.

Деление пациентов на группы произведено по критерию: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (индекс оксигенации, ИО). ИО $> 300\%$ соответствовал принадлежности пациентов к 1 группе. Снижение ИО до 200% и ниже являлось основанием к отнесению пациентов соответственно ко 2 или 3 группе (таблица 1).

Introduction

Influenza and acute respiratory viral infection (ARVI) make up 95% of all infectious diseases, and occupy the first place in frequency and the number of cases worldwide. Each year worldwide up to 500 million of people get sick, 2 million of them die. From 27.3 to 41.2 million cases of influenza and other ARVI are registered in Russia every year [3].

On June, 11, 2009, WHO announced the start of the next pandemic of influenza A, identified as АН1N1 swl (swine-like) [5, 6]. From the beginning of the pandemic, more than 551 thousands of influenza viruses were allocated, of which 78% were classified as influenza АН1N1 swl.

According to the Federal Center data, in Russia the number of cases of pandemic influenza АН1N1 was 1.6 times (8.3%) higher than the number of cases of seasonal flu in 2008 (5.2%) [1, 2].

Reduction in number of sick patients in post-pandemic period do not reduce mortality rate due to sporadic cases of АН1N1 swl (30.1% versus 21.8%, odds ratio (OR): 1.5, from 1.1 to 2.1) [8]. Despite the availability of methodological and national guidelines [3, 4], not all of pathogenetic links of severe pandemic influenza are known, and the courses of the treatment are not as effective as we wished them to be.

The purpose of study was to analyze the effectiveness of antimicrobial therapy (AMT) in patients with viral and bacterial pneumonia in the post-pandemic and pandemic period (October 2009 — February 2011).

Materials and Methods

We performed a retrospective analysis of 85 case records. From them 31 patients were transferred under observation and treatment in the Intensive Care Unit (ICU). The average age of the study patients group was 35.9 ± 13.3 years. There were five (5.9%) males in group, their average age was 33 ± 11.3 years. Identified risk factors among men included: HIV infection (20%), diabetes mellitus (20%), obesity (20%). In men, the risk factors were encountered in 40% of cases, their number increased progressively with age.

The average age of females was 36.6 ± 13.9 лет. The risk factors among women were as follows: pregnancy (66,6%), obesity (42,8%), diabetes mellitus (19%). For each of the admitted women had been found risk factors have been found. The average time from the onset of the disease to admission to the in-patient clinic in the study group of patients was 7.92 ± 4.29 days. For men, this period was 7 ± 1.41 days, for pregnant women 6.5 ± 3.18 days.

Division of the patients into groups was conducted by the criterion $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Oxygenation index, OI). OI $> 300\%$ indicated compliance of patients to group 1. Reduction in OI to 200%

В первую исследуемую группу вошли 54 пациента. Из них 52 беременные женщины. Средний возраст $26,4 \pm 5,31$, срок беременности $30,6 \pm 4,86$ недель, Скрининг-ПЦР АН1N1 имел положительные результаты у 20% поступивших. Длительность болезни до поступления $5,8 \pm 2,53$ дня, индекс массы тела (ИМТ) составил $23,9 \pm 1,39$ кг/м². Оценка по шкалам тяжести: SOFA $2,3 \pm 0,35$, APACHE II $5,7 \pm 1,2$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $97,3 \pm 2,4$ об%, PaO₂ $114,55 \pm 18,6$ мм рт. ст., ИО $382,91 \pm 26,1$ мм рт. ст. Пациенты прошли скрининг-исследования, медицинскую сортировку с последующим динамическим наблюдением в условиях отделения. Длительность пребывания в отделении — $11,4 \pm 2,3$ дня. Летальных исходов не было. Одно экстренное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с развитием родовой деятельности на сроке 39 недель с послеоперационным пребыванием в ОРИТ в течение 4 суток и ИВЛ в течение 6 часов.

Вторая исследуемая группа — пациенты, поступившие по клиническим показаниям в ОРИТ после медицинской сортировки в Клиниках (приемный покой, отделения пульмонологии и инфекционное). Группа составила 26 пациентов, из них 22 женщины, 18 из которых беременные. Все в 3-ем триместре беременности — $36 \pm 2,1$ недели. Средний возраст пациентов данной группы — $38,2 \pm 14,4$ года. ИМТ — $28,83 \pm 6,16$ кг/м². Длительность болезни до поступления составила $8,37 \pm 3,88$ дня, до поступления в ОРИТ — $1,57 \pm 0,97$ дня. Результат скрининга ПЦР АН1N1 положителен у 47,4% пациентов. Оценка по шкалам тяжести: SOFA $4,2 \pm 0,12$, APACHE II $11,3 \pm 0,4$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $95,34 \pm 4,1$ об%, PaO₂ $100,45 \pm 12,4$ мм рт. ст., ИО $267,37 \pm 31,3$ мм рт. ст.

Третья исследуемая группа — 5 пациентов, поступивших в ОРИТ из отделений по клиническим показаниям. Все женщины, 2 из них беременные ($37,5 \pm 0,5$ недель). Средний возраст — $41,8 \pm 6,64$ года. Длительность болезни до поступления составила $11,8 \pm 6,56$ дня. Длительность пребывания в отделении до поступления в ОРИТ составил $2,4 \pm 1,28$ дня, ИМТ — $27,28 \pm 2,69$ кг/м². Результат скрининга ПЦР АН1N1 положителен у всех пациенток. Оценка по шкалам тяжести: SOFA $5,3 \pm 1,23$, APACHE II $15,95 \pm 1,6$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $90,12 \pm 6,12$ об%, PaO₂ $89,11 \pm 21,2$ мм рт. ст., ИО $185,27 \pm 14,1$ мм рт. ст.

ИВЛ в лечении использована в 73% случаях (19 пациентов) во 2 группе и у всех пациентов 3 группы. Во 2 группе пациентов средняя продолжительность ИВЛ составила $126,7 \pm 12,4$ часа, в 3 группе $283,2 \pm 36,4$ часа. Средние величины дыхательного мониторинга во 2 группе пациентов: Ppik — $27,3 \pm 6,02$ см в. ст., PEEP — $11,46 \pm 3$ см в.ст., Cls $43,5 \pm 20,11$ мл/см в. ст. В 3 группе: Ppik — $30,95 \pm 14$ см в. ст., PEEP — $13,54 \pm 6,48$ см в. ст., Cls — $38,5 \pm 11,14$ мл/см в. ст. Во 2 группе было выполнено 12 трахеостом, в 3 группе трахеостомированы все пациенты.

Средний срок пребывания в ОРИТ у пациентов 2 группы составил $9,8 \pm 4,62$ суток, летальность — 7,7% (2 пациента). Для пациентов 3 группы срок пребывания в ОРИТ составил $14,4 \pm 3,44$ суток с летальностью 40% (2 пациента).

Результаты и обсуждение

Проведенный регрессионный анализ между независимой переменной — АБТ и зависимой — исход заболевания в условиях ОРИТ (для 1 группы — койка/день) выявил следующие зависимости (табл. 2).

Значимость влияния проводимой АБТ в исследуемых группах и исходом заболевания в ОРИТ определено путем нелинейной оценки исследуемой зависимости (табл. 3).

Использование АБТ у пациентов с ОРДС — I стадии без доказанности бактериального компонента у пациентов с благополучным преморбидным статусом в

Таблица 1. Критерии деления исследуемых пациентов на группы.

Table 1. Criteria for dividing the study patients into groups.

Groups	OI
1	>300
2	300–200
3	<200

Note (примечание): OI (oxygenation index) — индекс оксигенации; groups — группы.

and lower was the ground for inclusion the patients in groups 2 or 3, respectively (table 1).

There were 54 patients in the first study group. From them 52 patients were the pregnant woman. Average age — 26.4 ± 5.31 , gestational age — 30.6 ± 4.86 weeks, PCR-screening for AH1N1 was positive in 20% of patients. Duration of illness before admission — 5.8 ± 2.53 days, body mass index (BMI) was 23.9 ± 1.39 kg/m². Characterization of patients by severity was performed according to severity scales: SOFA 2.3 ± 0.35 , APACHE II 5.7 ± 1.2 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 97.3 ± 2.4 volume%, PaO₂ 114.55 ± 18.6 mmHg., OI 382.91 ± 26.1 mmHg. Patients underwent screening studies and a medical triage with subsequent follow-up at a hospital. Average length of hospital stay — 11.4 ± 2.3 days. There were no fatal cases. There was one case of extra delivery by caesarean section in connection with the start of uterine activity in the term of 39 weeks with post-operative stay in the ICU for 4 days and mechanical ventilation for six hours.

Second study group included patients admitted by clinical indications at ICU after medical triage in the clinics (emergency room, department of pulmonology and infectious disease ward). The amount of patients in group was 26 patients, from them — 22 women, 18 of them were pregnant. All women were in the 3rd trimester of pregnancy — 36 ± 2.1 weeks of gestation. The average age of patients in this group — 38.2 ± 14.4 years. BMI — 28.83 ± 6.16 kg/m². Duration of illness before admission was 8.37 ± 3.88 days, before admission in the ICU — 1.57 ± 0.97 days. PCR-screening for AH1N1 was positive in 47.4% of patients. Characterization according to severity scales: SOFA 4.2 ± 0.12 , APACHE II 11.3 ± 0.4 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 95.34 ± 4.1 volume%, PaO₂ 100.45 ± 12.4 mmHg, OI — 267.37 ± 31.3 mmHg.

Third study group — 5 patients, admitted at ICU by clinical indications. All of them were women, two of them were pregnant (37.5 ± 0.5 weeks). Average age — 41.8 ± 6.64 years. Duration of illness before admission was 11.8 ± 6.56 days, duration of stay before admission in the ICU 2.4 ± 1.28 days, BMI — 27.28 ± 2.69 kg/m². PCR-screening for AH1N1 was positive in all patients. Characterization of severity according to severity scales: SOFA 5.3 ± 1.23 , APACHE II 15.95 ± 1.6 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 90.12 ± 6.12 volume%, PaO₂ 89.11 ± 21.2 mmHg, OI — 185.27 ± 14.1 mmHg.

Mechanical lung ventilation (MLV) was employed as a treatment option in 73% of cases (19 patients) in group 2 and in all patients of group 3. For the patients from the group 2 average duration of MLV was 126.7 ± 12.4 hours, in group 3 patients — 283.2 ± 36.4 hours. Average respiratory monitoring of patients from the group 2 provided following values: Ppik — 27.3 ± 6.02 cm H₂O, PEEP — 11.46 ± 3 cm H₂O, Cls 43.5 ± 20.11 ml/cm H₂O. In group 1: Ppik — 30.95 ± 14 cm H₂O, PEEP — 13.54 ± 6.48 cm H₂O, Cls — 38.5 ± 11.14 ml/cm H₂O. In group 2 12 tracheostomes were performed, all of the patients in the group 3 were tracheostomized.

The average length of stay in ICU for patients from group 2 was 9.8 ± 4.62 days, mortality rate — 7.7% (2 patients). For the 3rd group of patients length of stay in the ICU was 14.4 ± 3.44 days with mortality rates — 40% (2 patients).

Таблица 2. Регрессионный анализ зависимости исхода заболевания в ОРИТ от назначения антибактериальной терапии.**Table 2. Data of regression analysis with dependent variable — disease outcome in ICU.**

Groups	Beta	Std.Err.	P
2	0.202152	0.163226	0.223553
3	0.895533	0.123419	0.000006

Note (примечание): Groups — группы; Beta (standardized regression rates) — стандартизованные коэффициенты регрессии; Std.Err (standart error) — стандартная ошибка; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

Таблица 3. Связь исхода заболевания в ОРИТ с назначением антибактериальной терапии (отношение шансов, логистическая регрессия).**Table 3. Antimicrobial therapy & disease outcome in ICU (odds ratio, logistic regression).**

Groups	OR (95% CI)	P
2	0.860	0.19443
3	3.85	0.0002

Note (примечание): Groups — группы; OR (Odds ratio) — отношение шансов; CI (Confidence interval) — доверительный интервал; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

первые дни заболевания не является обязательным [3]. Мы поддерживаем данные рекомендации в связи с тем, что имеем дело в 69–90,5% с первичным вирусным пневмонитом [7, 8]. Однако, для исследуемой группы положительный эффект АБТ у пациентов 1 группы подтверждал присутствие бактериального компонента у поступивших пациентов. Мы связываем этот факт с имевшимися в исследуемой группе пациентов факторами риска: длительным догоспитальным периодом без противовирусной терапии, сопутствующими заболеваниями (ожирение, сахарный диабет), беременностью.

У пациентов 2 группы с ОРДС II без признаков сепсиса ротация АБТ в соответствии с результатами бактериологического исследования, использование мероприятий, предупреждающих нозокомиальное реинфицирование (увлажнение дыхательной смеси, бактериальные дыхательные фильтры, системы закрытой аспирации, своевременные бронхосанации, возможность осуществления протективной вентиляции и т.д.) позволяют стабилизировать состояние пациентов. В сравнении с другими направлениями лечения АБТ оказывает минимальное влияние на выживаемость.

Для наиболее тяжелой 3 группы пациентов с сопутствующим ОРДС III и сепсисом АБТ имеет значимое влияние на выживаемость. Бактериологические исследования, выполненные в течение последних 24–32 часов при летальных исходах, позволили выявить следующий спектр микроорганизмов из бронхоальвеолярного лаважного содержимого: *Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Candida albicans*. Полирезистентный характер выявленной нозокомиальной микрофлоры не позволило нам обеспечить целенаправленную АБТ. Длительный период рекрутмента, в связи с неразрешающимся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), был принципиальным отличием в лечении пациентов 2 и 3 группы. Таким

Results and Discussion

Regression analysis employing the independent variables — antimicrobial therapy (AMT), and dependent variables — the outcome of the disease in the ICU (for group 1 — bed-days) revealed the following correlations (table 2).

The significance of the impact of ongoing AMT in the studied groups with outcome of the disease in the ICU was determined by nonlinear estimation of investigated correlation (table 3).

The use of AMT in patients with a stage I acute respiratory distress syndrome (ARDS) without proof of presence of a bacteria in patients with satisfactory premorbid status in the first days of the disease is not required. [3] We support these recommendations due to the fact that we are dealing with primary viral pneumonitis in 69–90.5% of cases [7, 8]. However, in the studied group the positive effect of AMT in patients from group 1 confirmed the presence of bacterial components in admitted patients. We link this fact to risk factors in the studied group: long prehospital period without antiviral therapy, concomitant diseases (obesity, diabetes mellitus), pregnancy.

In patients of group 2 with a stage II ARDS with no signs of sepsis, rotation of AMT in accordance with the results of bacteriological tests, the use of measures that prevent nosocomial reinfection (humidification of respiratory gas, bacterial respiratory filters, closed aspiration, timeous bronchial sanation, feasibility of protective ventilation, etc.) make stabilization of the patient possible. In comparison with other areas of treatment, AMT has a minimal effect on survival rate.

For patients of most severe group 3 with concomitant sepsis and stage III ARDS, AMT has a significant influence on survival. Bacteriological studies, performed over the last 24–32 hours in the case of negative care patient outcomes, revealed following microorganisms

образом, ОРДС и вентилятор-индуцированное повреждение легких повышает риск выявления полирезистентной микрофлоры у пациентов, влияя на исход заболевания.

Имеющиеся исследования бронхолегочного лаважного содержимого (БАЛ) при поступлении пациентов вирусно-бактериальными пневмониями в период пандемии, подтверждают факт негоспитальной флоры [9–14]: *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. При динамическом исследовании БАЛ в процессе лечения ряд авторов [15–18] обнаруживают госпитальные штаммы: *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus*.

Причины нарастающей мультиорганной недостаточности, как причины смерти, у ряда больных с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией остаются не совсем понятными. Имеет значение генетические особенности иммунитета пациента [19–44], развивающийся вирус-ассоциированный фатальный гемофагоцитарный синдром (VAHS) [45–49]. Наши скромные исследования заставляют акцентировать внимание на роль особенностей микрофлоры и целенаправленной антибактериальной пневмонии в исходе заболевания.

Выводы

1. Антибактериальная терапия является важнейшим направлением лечения больных с вирусно-бактериальными пневмониями.
2. У пациентов с вирусным пневмонитом, имеющих длительный догоспитальный анамнез без противовирусной терапии и факторы риска (беременность, ожирение, сахарный диабет) раннее назначения АБТ улучшает прогноз заболевания.
3. Использование динамического бактериологического контроля бронхоальвеолярного лаважного содержимого позволяет корректировать схему АБТ в связи с высокой частотой суперинфекции.
4. Внутригоспитальное реинфицирование пациентов с вирусно-бактериальными пневмониями полирезистентными штаммами (ESKAPE — штаммами [49]) связано с вынужденным «жестким» режимом вентиляции, развитием вентилятор-индуцированного повреждение легких и является одной из важных причин неблагоприятного исхода.

Литература

1. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (1): 41-47.
2. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009.
3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (25): 2605-2615. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>. PMID: 19423869
4. Белокрыницкая Т.Е. Беременность и пандемия гриппа-2009: эффективность мер профилактики и факторы риска заболеваемости. Мат-лы 11-го Всерос. форума «Мать и дитя». 2010: 26-27.

exhibited growth from the specimens harvested from the bronchoalveolar lavage: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Candida albicans*. Multiresistant specificity of founded nosocomial microflora did not allow us to provide targeted AMT. A long period of recruitment, due to the unresolved ARDS, had been a principal difference in treatment of patients from groups 2 and 3. Thus, ARDS and ventilator-induced lung injury increase the risk of detection of multiresistant microbial flora in patients, and that affects the outcome.

Available studies of the bronchopulmonary lavage content (BLC) at admission of patients with viral and bacterial pneumonia during the pandemic, confirm that the community-acquired flora includes a number of species: *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* [9–14]. Dynamic study of BAL during treatment revealed most common hospital strains: *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus* [15–18].

The reasons for the growing multiorgan failure, which is the main cause of death in a number of patients with severe viral and bacterial pneumonia, are not entirely clear. Genetic traits of the patient's immune system [19–44], developmental virus-associated fatal hemophagocytic syndrome (VAHS) [45–49] have a matter. Our modest study contributes to further focusing on characteristics of flora and targeted antimicrobial treatment of pneumonia affecting the disease outcome.

Conclusion

1. Patients with viral and bacterial pneumonia require AMT.
2. In patients with viral pneumonitis, which have both long prehospital history with no antiviral therapy and high risk factors (pregnancy, obesity, diabetes mellitus), the early beginning of AMT improves the outcome of the disease.
3. Dynamic bacteriological monitoring of bronchoalveolar lavage content allows correcting the AMT protocol due to high frequency of superinfection.
4. Intra-hospital reinfection of patients with viral-bacterial pneumonia induced by multidrug-resistant strains (ESKAPE strains [49]) is associated with compelled «hard» mode of ventilation and the development of ventilator-induced lung injury that is the one of the important causes of adverse outcome.

References

1. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu grippa A/H1N1/2009 Obshcherossiiskoi organizatsii «Federatsiya Anesteziologov i Reanimatologov». [Guidelines for the treatment of influenza A/H1N1/2009 of All-Russian organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care»]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2011; 8 (1): 41-47. [In Russ.]
2. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009.
3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (25): 2605-2615. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>. PMID: 19423869

Pneumonia

5. Жаркин Н.А., Подобед Н.Д. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии. *Журн. практ. врача акушера-гинеколога*. 2010; 1 (18): 11-15.
6. Martín-Loeches I., Díaz E., Vidaur L., Torres A., Laborda C., Granada R., Bonastre J., Martín M., Insausti J., Arenzana A., Guerrero J.E., Navarrete I., Bermejo-Martin J., Suarez D., Rodriguez A.; H1N1 SEMICYUC/REIPI/CIBERES Working group. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit. Care*. 2011; 15 (6): R286. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10573>. PMID: 22126648
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Российское респираторное общество. 2014.doc.
8. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
9. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., Beasley M.B., Suh J., Deshpande C., Mollura D.J., Morens D.M., Bray M., Travis W.D., Taubenberger J.K. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 235-243. <http://dx.doi.org/10.1043/1543-2165-134.2.235>. PMID: 20121613
10. Le Count E.A. The pathologic anatomy of influenza bronchopneumonia. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 650-652.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2009; 58 (38): 1071-1074. PMID: 19798021
12. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., Kilbourne E.D., Rogers D.E. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J. Clin. Invest.* 1959; 38 (1 Part 2): 213-265. PMID: 13620784
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., Cook D.J., Marshall J., Lacroix J., Stelfox T., Bagshaw S., Choong K., Lamontagne F., Turgeon A.F., Lapinsky S., Ahern S.P., Smith O., Siddiqui F., Jowet P., Khawaja K., McIntyre L., Menon K., Hutchison J., Hornstein D., Joffe A., Lauzier F., Singh J., Karachi T., Wiebe K., Olafson K., Ramsey C., Sharma S., Dodek P., Meade M., Hall R., Fowler R.A.; Canadian Crit Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1872-1879. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>. PMID: 19822627
14. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., Gavali S., Schechter R., Vugia D., Harriman K., Matyas B., Glaser C.A., Samuel M.C., Rosenberg J., Talarico J., Hatch D.; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896-1902. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>. PMID: 19887665
15. Pandemic influenza: the new wave. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (10): 583. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70236-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70236-1). PMID: 19778756
16. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M., Zaki S.R., Hayden F.G., Hui D.S., Kettner J.D., Kumar A., Lim M., Shindo N., Penn C., Nicholson K.G. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1708-1719. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1000449>. PMID: 20445182
17. Webb S.A., Pettilä V., Seppelt I., Bellomo R., Bailey M., Cooper D.J., Cretekos M., Davies A.R., Finfer S., Harrigan P.W., Hart G.K., Howe B., Iredell J.R. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (20): 1925-1934. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>. PMID: 19815860
18. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
19. Варич Н.Л., Гительман А.К., Шилов А.А., Смирнов Ю.А., Каверин Н.В. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723
20. Liu Y., Childs R.A., Matrosovich T., Wharton S., Palma A.S., Chai W., Daniels R., Gregory V., Uhlendorff J., Kiso M., Klenk H.D., Hay A., Feizi T., Matrosovich M. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G haemagglutinin mutants from fatal cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *J. Virol.* 2010; 84 (22): 12069-12074. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01639-10>. PMID: 20826688
4. Belokrinskaya T.E. Beremennost i pandemiya grippa-2009: effektivnost mer profilaktiki i faktory riska zabolevaemosti. Materialy 11-go Vserossiiskogo foruma «Mat i ditya». [Pregnancy influenza pandemic 2009: the effectiveness of preventive measures and risk factors for disease. Articles of 11-th All-Russian Forum «Mother and Child»]. 2010: 26-27. [In Russ.]
5. Zharkin N.A., Podobed N.D. Gripp i vyzvannaya im pnevmoniya u beremennykh: uroki pandemii. [Influenza and pneumonia caused by them in pregnant women: lessons from the pandemic]. *Zhurnal Praktikuynushchego Vracha Akushera-Ginekologa*. 2010; 1 (18): 11-15. [In Russ.]
6. Martín-Loeches I., Díaz E., Vidaur L., Torres A., Laborda C., Granada R., Bonastre J., Martín M., Insausti J., Arenzana A., Guerrero J.E., Navarrete I., Bermejo-Martin J., Suarez D., Rodriguez A.; H1N1 SEMICYUC/REIPI/CIBERES Working group. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit. Care*. 2011; 15 (6): R286. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10573>. PMID: 22126648
7. Natsionalnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelykh form grippa. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. [National guidelines on the diagnosis and treatment of severe influenza. Russian Respiratory Society]. 2014.doc. [In Russ.]
8. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
9. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., Beasley M.B., Suh J., Deshpande C., Mollura D.J., Morens D.M., Bray M., Travis W.D., Taubenberger J.K. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 235-243. <http://dx.doi.org/10.1043/1543-2165-134.2.235>. PMID: 20121613
10. Le Count E.A. The pathologic anatomy of influenza bronchopneumonia. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 650-652.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2009; 58 (38): 1071-1074. PMID: 19798021
12. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., Kilbourne E.D., Rogers D.E. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J. Clin. Invest.* 1959; 38 (1 Part 2): 213-265. PMID: 13620784
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., Cook D.J., Marshall J., Lacroix J., Stelfox T., Bagshaw S., Choong K., Lamontagne F., Turgeon A.F., Lapinsky S., Ahern S.P., Smith O., Siddiqui F., Jowet P., Khawaja K., McIntyre L., Menon K., Hutchison J., Hornstein D., Joffe A., Lauzier F., Singh J., Karachi T., Wiebe K., Olafson K., Ramsey C., Sharma S., Dodek P., Meade M., Hall R., Fowler R.A.; Canadian Crit Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1872-1879. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>. PMID: 19822627
14. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., Gavali S., Schechter R., Vugia D., Harriman K., Matyas B., Glaser C.A., Samuel M.C., Rosenberg J., Talarico J., Hatch D.; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896-1902. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>. PMID: 19887665
15. Pandemic influenza: the new wave. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (10): 583. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70236-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70236-1). PMID: 19778756
16. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M., Zaki S.R., Hayden F.G., Hui D.S., Kettner J.D., Kumar A., Lim M., Shindo N., Penn C., Nicholson K.G. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1708-1719. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1000449>. PMID: 20445182
17. Webb S.A., Pettilä V., Seppelt I., Bellomo R., Bailey M., Cooper D.J., Cretekos M., Davies A.R., Finfer S., Harrigan P.W., Hart G.K., Howe B., Iredell J.R. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (20): 1925-1934. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>. PMID: 19815860
18. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
19. Varich N.L., Gitelman A.K., Shilov A.A., Smirnov Yu.A., Kaverin N.V. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723

21. Kiselev O.I. Пути эволюции вирусов гриппа типа А: роль белка NS-1 в патогенности. Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. *Бюллетень проблемной комиссии*. СПб.; 2008: 49-63.
22. Kawashima H., Go S., Kashiwagi Y., Morishima Y., Miura T., Ushio M., Nishimata S., Takekuma K. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 411. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8918>. PMID: 20416119
23. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В. Иммунологический и бактериологический мониторинг больных с пневмониями на фоне гриппа А/Н1Н1. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2011; 1: 79-82. PMID: 21446172
24. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N., Ronkko E., Strengell M., Makela S.M., Broman M., Hamming O.J., Hartmann R., Ziegler T., Julkunen I. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010; 84 (3): 1414-1422. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01619-09>. PMID: 19939920
25. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 368.
26. Bermejo-Martin J.F., Martin-Loeches I., Rello J., Antón A., Almansa R., Xu L., Lopez-Campos G., Pumarola T., Ran L., Ramirez P., Banner D., Ng D.C., Socias L., Loza A., Andaluz D., Maravi E., Gómez-Sánchez M.J., Gordón M., Gallegos M.C., Fernandez V., Aldunate S., León C., Merino P., Blanco J., Martin-Sanchez F., Rico L., Varillas D., Iglesias V., Marcos M.A., Gandía F., Bobillo F., Nogueira B., Rojo S., Resino S., Castro C., Ortiz de Lejarazu R., Kelvin D. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): R167. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9259>. PMID: 20840779
27. Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., Del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galán J.C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2009; 13 (6): R201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8208>. PMID: 20003352
28. Julkunen I., Sareneva T., Pirhonen J., Ronni T., Melén K., Matikainen S. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12 (2-3): 171-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)0026-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)0026-5). PMID: 11325600
29. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485-517. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>. PMID: 19132915
30. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I., Ross T.M., Witztum J.L., Kolls J.K. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301-5310. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>. PMID: 19783685
31. Zaas A.K., Chen M., Varkey J., Veldman T., Hero A.O. 3rd, Lucas J., Huang Y., Turner R., Gilbert A., Lambkin-Williams R., Oien N.C., Nicholson B., Kingsmore S., Carin L., Woods C.W., Ginsburg G.S. Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans. *Cell Host. Microbe*. 2009; 6 (3): 207-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.07.006>. PMID: 19664979
32. Ramilo O., Allman W., Chung W., Mejias A., Ardura M., Glaser C., Wittkowski K.M., Piqueras B., Banchereau J., Palucka A.K., Chaussabel D. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007; 109 (5): 2066-2077. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-002477>. PMID: 17105821
33. Parnell G.P., McLean A.S., Booth D.R., Armstrong N.J., Nalos M., Huang S.J., Manak J., Tang W., Tam O.Y., Chan S., Tang B.M. A distinct influenza infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
34. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
35. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscato P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274
- sortantovirusa grippa A pri smeshannoi infektsii. [Differentiated incorporation of genomic segments of a reassortant influenza A virus in mixed infections]. *Voprosy Virusologii*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723. [In Russ.]
20. Liu Y., Childs R.A., Matrosovich T., Wharton S., Palma A.S., Chai W., Daniels R., Gregory V., Uhlendorff J., Kiso M., Klenk H.D., Hay A., Feizi T., Matrosovich M. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G haemagglutinin mutants from fatal cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *J. Virol.* 2010; 84 (22): 12069-12074. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01639-10>. PMID: 20826688
21. Kiselev O.I. Puti evolyutsii virusov grippa tipa A: rol belka NS-1 v patogennosti. Gripp i grippopodobnye infektsii, vkluchaya osobo opasnye formy grippoznoi infektsii. Fundamentalnye i prikladnye aspekty izucheniya. *Byulleten Problemnnoi Komissii*. [Ways of evolution of influenza A viruses: role of NS-1 protein in pathogenicity. Influenza and influenza-like infections, including especially dangerous form of influenza infection. Fundamental and applied aspects of the study. *Bulletin of the Problem Commission*]. Sankt Peterburg; 2008: 49-63. [In Russ.]
22. Kawashima H., Go S., Kashiwagi Y., Morishima Y., Miura T., Ushio M., Nishimata S., Takekuma K. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 411. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8918>. PMID: 20416119
23. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В. Иммунологический и бактериологический мониторинг больных с пневмониями на фоне гриппа А/Н1Н1. [Immunological and bacteriological monitoring of patients with pneumonia and influenza A/H1N1 infection]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2011; 1: 79-82. PMID: 21446172. [In Russ.]
24. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N., Ronkko E., Strengell M., Makela S.M., Broman M., Hamming O.J., Hartmann R., Ziegler T., Julkunen I. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010; 84 (3): 1414-1422. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01619-09>. PMID: 19939920
25. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 368. [In Russ.]
26. Bermejo-Martin J.F., Martin-Loeches I., Rello J., Antón A., Almansa R., Xu L., Lopez-Campos G., Pumarola T., Ran L., Ramirez P., Banner D., Ng D.C., Socias L., Loza A., Andaluz D., Maravi E., Gómez-Sánchez M.J., Gordón M., Gallegos M.C., Fernandez V., Aldunate S., León C., Merino P., Blanco J., Martin-Sanchez F., Rico L., Varillas D., Iglesias V., Marcos M.A., Gandía F., Bobillo F., Nogueira B., Rojo S., Resino S., Castro C., Ortiz de Lejarazu R., Kelvin D. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): R167. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9259>. PMID: 20840779
27. Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., Del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galán J.C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2009; 13 (6): R201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8208>. PMID: 20003352
28. Julkunen I., Sareneva T., Pirhonen J., Ronni T., Melén K., Matikainen S. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12 (2-3): 171-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)0026-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)0026-5). PMID: 11325600
29. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485-517. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>. PMID: 19132915
30. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I., Ross T.M., Witztum J.L., Kolls J.K. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301-5310. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>. PMID: 19783685
31. Zaas A.K., Chen M., Varkey J., Veldman T., Hero A.O. 3rd, Lucas J., Huang Y., Turner R., Gilbert A., Lambkin-Williams R., Oien N.C., Nicholson B., Kingsmore S., Carin L., Woods C.W., Ginsburg G.S. Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans. *Cell Host. Microbe*. 2009; 6 (3): 207-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.07.006>. PMID: 19664979
32. Ramilo O., Allman W., Chung W., Mejias A., Ardura M., Glaser C., Wittkowski K.M., Piqueras B., Banchereau J., Palucka A.K., Chaussabel D. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007; 109 (5): 2066-2077. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-002477>. PMID: 17105821
33. Parnell G.P., McLean A.S., Booth D.R., Armstrong N.J., Nalos M., Huang S.J., Manak J., Tang W., Tam O.Y., Chan S., Tang B.M. A distinct influenza infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
34. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
35. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscato P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274

36. Abbas A.R., Wolslegel K., Seshasayee D., Modrusan Z., Clark H.F. Deconvolution of blood microarray data identifies cellular activation patterns in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2009; 4 (7): e6098. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006098>. PMID: 19568420
37. Beck-Schimmer B., Schimmer R.C., Pasch T. Role of epithelial ICAM-1 in endotoxin-induced lung injury. In: Vincent J.L. (ed.). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer; 2003: 3-10. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-5548-0-1>
38. Lim J.K., Louie C.Y., Glaser C., Jean C., Johnson B., Johnson H., McDermott D.H., Murphy P.M. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 262-265. <http://dx.doi.org/10.1086/524691>. PMID: 18179388
39. Pulendran B., Miller J., Querec T.D., Akondy R., Moseley N., Laur O., Glidewell J., Monson N., Zhu T., Zhu H., Staprans S., Lee D., Brinton M.A., Pereygin A.A., Vellozzi C., Brachman P.Jr., Lalor S., Teuwen D., Eidex R.B., Cetron M., Priddy F., del Rio C., Altman J., Ahmed R. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (4): 500-507. <http://dx.doi.org/10.1086/590187>. PMID: 18598196
40. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 266-269. <http://dx.doi.org/10.1086/524709>. PMID: 18179389
41. Sole-Violan J., Sologuren I., Betancor E., Zhang S., Pérez C., Herrera-Ramos E., Martínez-Saavedra M., López-Rodríguez M., Pestano J., Ruiz-Hernández J., Ferrer J., Rodríguez de Castro F., Casanova J., Rodríguez-Gallego C. Lethal influenza virus A H1N1 infection in two relatives with autosomal dominant GATA-2 deficiency. *Crit. Care*. 2013; 17 (Suppl 2): P15. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11953>
42. Gordon C.L., Johnson P.D., Permezel M., Holmes N.E., Gutteridge G., McDonald C.F., Eisen D.P., Stewardson A.J., Edington J., Charles P.G., Crinis N., Black M.J., Torresi J., Grayson M.L. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (5): 672-678. <http://dx.doi.org/10.1086/650462>. PMID: 20121412
43. Chan J.F., To K.K., Tse H., Lau C.C., Li I.W., Hung I.F., Chan K.H., Cheng V.C., Lai T.S., Woo P.C., Chan E.Y., Yuen K.Y. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18 (2): 305-310. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00363-10>. PMID: 21123524
44. To K.F., Chan P.K., Chan K.F., Lee W.K., Lam W.Y., Wong K.F., Tang N.L. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J. Med. Virol.* 2001; 63 (3): 242-246. PMID: 11170064
45. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W., Lau Y.L. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*. 2006; 367 (9513): 870-873. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68232-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68232-9). PMID: 16530581
46. Henter J.I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991; 78 (11): 2918-2922. PMID: 1954380
47. Osugi Y., Hara J., Tagawa S., Takai K., Hosoi G., Matsuda Y., Ohta H., Fujisaki H., Kobayashi M., Sakata N., Kawa-Ha K., Okada S., Tawa A. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997; 89 (11): 4100-4103. PMID: 9166851
48. Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114 (4): 761-769. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>. PMID: 11564062
49. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (8): 1079-1081. <http://dx.doi.org/10.1086/533452>. PMID: 18419525
50. za infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
51. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
52. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscato P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274
53. Abbas A.R., Wolslegel K., Seshasayee D., Modrusan Z., Clark H.F. Deconvolution of blood microarray data identifies cellular activation patterns in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2009; 4 (7): e6098. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006098>. PMID: 19568420
54. Beck-Schimmer B., Schimmer R.C., Pasch T. Role of epithelial ICAM-1 in endotoxin-induced lung injury. In: Vincent J.L. (ed.). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer; 2003: 3-10. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-5548-0-1>
55. Lim J.K., Louie C.Y., Glaser C., Jean C., Johnson B., Johnson H., McDermott D.H., Murphy P.M. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 262-265. <http://dx.doi.org/10.1086/524691>. PMID: 18179388
56. Pulendran B., Miller J., Querec T.D., Akondy R., Moseley N., Laur O., Glidewell J., Monson N., Zhu T., Zhu H., Staprans S., Lee D., Brinton M.A., Pereygin A.A., Vellozzi C., Brachman P.Jr., Lalor S., Teuwen D., Eidex R.B., Cetron M., Priddy F., del Rio C., Altman J., Ahmed R. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (4): 500-507. <http://dx.doi.org/10.1086/590187>. PMID: 18598196
57. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 266-269. <http://dx.doi.org/10.1086/524709>. PMID: 18179389
58. Sole-Violan J., Sologuren I., Betancor E., Zhang S., Pérez C., Herrera-Ramos E., Martínez-Saavedra M., López-Rodríguez M., Pestano J., Ruiz-Hernández J., Ferrer J., Rodríguez de Castro F., Casanova J., Rodríguez-Gallego C. Lethal influenza virus A H1N1 infection in two relatives with autosomal dominant GATA-2 deficiency. *Crit. Care*. 2013; 17 (Suppl 2): P15. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11953>
59. Gordon C.L., Johnson P.D., Permezel M., Holmes N.E., Gutteridge G., McDonald C.F., Eisen D.P., Stewardson A.J., Edington J., Charles P.G., Crinis N., Black M.J., Torresi J., Grayson M.L. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (5): 672-678. <http://dx.doi.org/10.1086/650462>. PMID: 20121412
60. Chan J.F., To K.K., Tse H., Lau C.C., Li I.W., Hung I.F., Chan K.H., Cheng V.C., Lai T.S., Woo P.C., Chan E.Y., Yuen K.Y. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18 (2): 305-310. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00363-10>. PMID: 21123524
61. To K.F., Chan P.K., Chan K.F., Lee W.K., Lam W.Y., Wong K.F., Tang N.L. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J. Med. Virol.* 2001; 63 (3): 242-246. PMID: 11170064
62. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W., Lau Y.L. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*. 2006; 367 (9513): 870-873. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68232-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68232-9). PMID: 16530581
63. Henter J.I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991; 78 (11): 2918-2922. PMID: 1954380
64. Osugi Y., Hara J., Tagawa S., Takai K., Hosoi G., Matsuda Y., Ohta H., Fujisaki H., Kobayashi M., Sakata N., Kawa-Ha K., Okada S., Tawa A. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997; 89 (11): 4100-4103. PMID: 9166851
65. Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114 (4): 761-769. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>. PMID: 11564062
66. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (8): 1079-1081. <http://dx.doi.org/10.1086/533452>. PMID: 18419525

Поступила 02.02.2015

Submitted 02.02.2015

ГЕМОКОАГУЛЯЦИЯ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В. Е. Аваков, И. А. Шахова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан
Республика Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, д. 2

Blood Coagulation and Acid-Base Balance at Craniocerebral Hypothermia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

V. E. Avakov, I. A. Shakhova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan
2, Farobi St., Almazar District, Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Общая терапевтическая гипотермия «заработала» негативную репутацию в лечении мультиатравматических пациентов, и рассматривается как один из факторов в «летальной триаде» шока, ацидоза и гипотермии. Данный факт объясняется отсутствием взаимодействия между ацидозом и гипотермией; эффекты гипотермии на коагуляцию явные и сложно обратимые в присутствии ацидоза. *Цель работы* — определение влияния локального неинвазивного охлаждения головного мозга на метаболические и гемостазиологические показатели больных с синдромом острой ишемии мозга. *Материал и методы*. Материалом исследования явились 113 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, в том числе осложненной поражением стволовых структур, которым в различных модификациях проводили охлаждение головного мозга. При этом изучались значения кислотно-основного состояния и свертывающей системы артериальной и венозной крови. *Результаты*. Установлено, что никаких воздействий локальной гипотермии головного мозга на коагуляцию не происходит, в то время как исходно отрицательные значения избытка буферных оснований показывают положительные цифры (сдвиг вправо) к концу охлаждения. Приведены рекомендации по предупреждению метаболических сдвигов. *Заключение*: пациентов с очень высоким риском кровотечения можно безопасно охлаждать до температуры головного мозга 32–34°C, даже в присутствии ацидоза от умеренной степени до тяжелой. Это является большим преимуществом локальной гипотермии перед общей. *Ключевые слова*: кислотно-основное состояние, свертывающая система, охлаждение головного мозга, назофарингеальное охлаждение, общая гипотермия.

Systemic therapeutic hypothermia has gained a negative reputation in treating multiple trauma patients and is regarded as one of the factors in the lethal triad of shock, acidosis, and hypothermia. This fact owes to no relationship between acidosis and hypothermia; the effects of the latter on coagulation are evident and complexly reversible in the presence of acidosis. *Objective*: to determine the impact of noninvasive local brain cooling on the metabolic and blood coagulation indicators of a patient with acute cerebral ischemia. *Subjects and methods*. The subjects of the study were 113 patients with severe brain injury, including that complicated by the involvement of stem structures, who underwent brain cooling in different modifications. In so doing, the values of acid-base balance and coagulation system in arterial and venous blood were investigated. *Results*. Local brain hypothermia was not found to affect coagulation while the baseline negative values of excess buffer bases showed positive values (a right shift) by the end of cooling. Recommendations were given to prevent metabolic shifts. *Conclusion*. Patients at very high risk for bleeding may be safely cooled to a brain temperature of 32–34°C even in the presence of moderate-to-severe acidosis. This is a great advantage of local hypothermia over systemic one. *Key words*: acid-base balance, coagulation system, brain cooling, nasopharyngeal cooling, systemic hypothermia.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-41-50

Введение

Об изменениях кислотно-основного состояния (КОС) в условиях церебрального повреждения имеется мало данных. Например, модель двухчасовой ок-

Introduction

There are few data on changes of acid-base balance (ABB) following a cerebral damage. For example, the model of a two-hour occlusion of the middle cerebral

Адрес для корреспонденции:

Ирина Шахова
E-mail: allair19@rambler.ru

Correspondence to:

Irina Shakhova
E-mail: allair19@rambler.ru

Brain Injury

клюзии средней мозговой артерии у крыс с последующей реперфузией и пятичасовой гипотермией (33°C) показала снижение объема церебрального инфаркта и отека, увеличение мозгового кровотока [1]. Другое исследование свидетельствовало о выраженной корреляции в снижении кровотока и напряжения углекислого газа (pCO₂) в крови, но не с температурой тела [2]. Еще в 1959 г. сообщалось, что окончательная оценка прямого действия кислот и щелочей на мозговое кровообращение затруднено из-за обычного вторичного постороннего влияния, особенно из-за действия CO₂ [3].

Влияние общей терапевтической гипотермии на свертывание крови у пациентов с острым повреждением мозга можно представить в виде «палки о двух концах». С одной стороны, торможение коагуляции может иметь положительные эффекты в виде улучшения микроциркуляции и подавления образования пагубных микротромбов в головном мозге [4]. С другой стороны, это может привести к увеличению риска кровотечения и, тем самым, причинить вред пациентам, особенно, если они перенесли травму или активное кровотечение по другим причинам.

Влияние гипотермии на коагуляцию было изучено, главным образом, *in vitro*. Мягкая гипотермия (температура до 35°C) не влияет ни на какое звено коагуляционного каскада. Температура ниже 35°C в некоторых случаях может вызывать умеренную дисфункцию тромбоцитов и, иногда, незначительное снижение их количества. Некоторые этапы коагуляционного каскада, такие как синтез и кинетика свертывающих ферментов и ингибиторов активаторов плазминогена, могут быть затронуты при снижении температуры ниже 33°C [5–9].

Проведен мониторинг данных тромбоэластограммы у волонтеров с общим температурным диапазоном от 38°C до 12°C [10]. Показано, что снижение температуры приводит к прогрессивной задержке начала формирования тромба, а также к снижению скорости создания сгустков и их роста. При этом значительное влияние гипотермии на эти параметры начинались лишь при 30°C, быстро прогрессируя ниже этого значения, и достигая статистической значимости только при 24°C. Кроме того, было замечено, что один раз формирование сгустка было завершено, но его стабильность не могла сохраняться под влиянием общей гипотермии. Только те сгустки, которые сформировались прежде, оставались стабильными независимо от температуры. Из вышесказанного видно, что существует значительная индивидуальная вариабельность свертывающих параметров в ответ на охлаждение.

В работе А. А. Hanke et al. сообщается, что антикоагуляционный эффект гипотермии особенно высок в присутствии ацидоза; этот эффект можно купировать назначением тромбоцитов и фибриногена, которые, однако, «хорошо работают» при отсутствии ацидоза [11].

артерии в крысах, followed by five hours of reperfusion, and hypothermia (33°C) showed a decrease in a volume of cerebral infarction and edema, and an increase in cerebral blood flow [1]. Another study demonstrated the correlation of blood flow reduction and partial tension of carbon dioxide (pCO₂) in the blood, but not a body temperature [2]. In 1959 it was reported that the final assessment of direct action of acids and alkalis in the cerebral blood flow might be difficult because of usual secondary outside influences, especially due to effects of CO₂ [3].

Effect of therapeutic hypothermia on blood clotting in patients with acute brain damage can be represented as a «double-edged sword». On the one hand, inhibition of coagulation may have beneficial effects in terms of improving microcirculation and suppressing the formation of harmful microclots in the brain [4]. On the other hand, it may result in increased risk of bleeding and thus harm patients, particularly if they have suffered from injury or active bleeding from other causes.

Effects of hypothermia on coagulation were examined mainly *in vitro*. Mild hypothermia (temperature 35°C) had no effect on any link in the coagulation cascade. Temperatures below 35°C in some cases induced mild platelet dysfunction and slight decrease in their numbers. Some stages of the coagulation cascade, such as the synthesis and kinetics of clotting enzymes and inhibitors of plasminogen activators, might be affected, when the temperature drops below 33°C [5–9].

Thromboelastogram monitoring of volunteers experiencing temperature range from 38°C to 12°C demonstrated that the reduction in temperature causes a progressive delayed onset of clot formation, as well as a reduction of speed forming clots and their growth [10]. This significant effect of hypothermia on above-mentioned parameters only begins at 30°C, rapidly progressing below this value and reaching statistical significance only at 24°C. Furthermore, it was observed that once clot formation had been completed, its stability could not be maintained under the influence of general hypothermia. Only those clots that have formed before remained stable irrespective of the temperature. Therefore, there are considerable individual variations in clotting parameters in response to cooling.

The paper by A. A. Hanke et al. reported particularly high anticoagulant effect of hypothermia in the presence of acidosis [11]. Described effect could be stopped by administering platelets and fibrinogen; however, these approaches provide «good work» only in the absence of acidosis [11].

Preliminary clinical studies even suggest the use of hypothermia in combination with thrombolytic therapy. Results of a prospective, controlled clinical trial in 58 patients with acute ischemic stroke, 28 of which were carried out under general hypothermia (33°C) in combination with thrombolytic therapy had been reported [12]. It was found that the risk did not increase bleeding in patients treated with both methods compared with patients who received only thrombolytic therapy; in addition, the risk of symptomatic intracranial bleeding was lower in cooled patients [12].

Прелиминарные клинические исследования предлагают даже использовать гипотермию в сочетании с тромболитической терапией. Проведено проспективное контролируемое клиническое исследование у 58 пациентов с острым ишемическим инсультом, 28 из которых проводилась общая гипотермия (33°C) в сочетании с тромболитической терапией [12]. Обнаружено, что геморрагический риск не увеличивался у пациентов, получавших оба метода лечения по сравнению с пациентами, получавшими только тромболитическую терапию, кроме того, риск симптоматического внутричерепного кровотечения оказался ниже у охлажденных пациентов [12].

В другом исследовании проведен ретроспективный анализ пациентов с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), у которых развилась остановка кровообращения и которые получали гипотермическую терапию [13]. Авторы не нашли у них увеличения осложнений от общей гипотермии, в частности кровотечения. В этой связи W. Z. Martini et al. указывают на то, что гипотермия «заработала» негативную репутацию в лечении мультиатравматических пациентов, и рассматривается как один из факторов в «летальной триаде» шока, ацидоза и гипотермии [14]. Несоответствие может объясняться взаимодействием между ацидозом и гипотермией; эффекты гипотермии на коагуляцию явные и сложно обратимые в случае, если одновременно присутствует ацидоз. Однако, в отсутствие ацидоза гипокоагуляционный эффект гипотермии становится менее явным, более управляемым и обратимым. Большинство пациентов, перенесших лечение умеренной общей гипотермией, не имели тяжелого ацидоза и, поэтому, в данном случае, влияние гипотермии на коагуляцию было минимальным.

Цель исследования — определить влияние локального неинвазивного охлаждения головного мозга на КОС и свертывающую систему крови пациентов с синдромом острой ишемии мозга.

Материал и методы

Клинический материал работы представлен 113 пациентами с тяжелой ЧМТ. Исследования осуществлялись в период с 2010 по 2014 гг. в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) двух крупных специализированных многопрофильных клиник: Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП, Ташкент) и Второй клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА-II, Ташкент).

Больных разделили по следующим группам в соответствии с определенным компонентом охлаждения:

I) Контрольной группе осуществлялись наиболее приемлемые и часто используемые приемы неинвазивного охлаждения головного мозга (НОГМ) (обкладывание свода черепа хладоэлементами и охлаждение проекции бифуркации сонных артерий), (рис. 1–3). Количество больных в этой группе составило 42 человека, 52 случая по сочетаниям методик охлаждения и 62 сеанса охлаждения;

II) Исследуемую группу составили 71 больной с тяжелой ЧМТ, которым в различных модификациях проводили назофарингеальное охлаждение (НФО) в соответствии с разра-

In another study, a retrospective analysis of patients with traumatic brain injuries (TBI), who developed cardiac arrest and received hypothermic therapy was performed [13]. The authors found no increase in complications of general hypothermia, including no bleeding. In this regard, W. Z. Martini et al. indicated that hypothermia «earned» a negative reputation in the treatment of multitrauma patients, and could be considered as one of the factors in the «lethal triad» of shock, acidosis and hypothermia [14]. This controversy can be explained by the interaction between acidosis and hypothermia; effects of hypothermia on coagulation are obvious and difficultly reversible if acidosis is present simultaneously. However, in the absence of acidosis, hypocoagulation effect of hypothermia becomes less evident, more manageable and reversible. Most of the patients undergoing treatment for moderate hypothermia, do not experience severe acidosis and, therefore, the effect of hypothermia on coagulation should be minimal.

Purpose of the study. To determine the effect of the local non-invasive brain cooling on ABB and blood clotting in patients with acute cerebral ischemia.

Materials and Methods

The clinical material includes data of 113 patients with severe head injury. The research was carried out during period from 2010 to 2014 in Intensive Care Units (ICUs) of two large specialized multidisciplinary clinics, the Republican Research Center for Emergency Medicine (RRCEM, Tashkent) and clinic of the Tashkent Medical Academy (TMA-II, Tashkent, Uzbekistan).

Patients were divided into the following groups in accordance with a particular component of cooling:

I) The control group patients underwent most suitable and commonly used non-invasive methods of brain cooling (NIBC) (cranial vault encasing with ice packs and cooling of projections of carotid bifurcation) (Fig. 1–3). The number of patients in this group comprised of 42 patients (52 cases of combinations of cooling methods, total of 62 cooling sessions).

II) The studied (main) group comprised of 71 patients with severe traumatic brain injury underwent nasopharyngeal cooling (NFC) in various modifications performed in accordance with the method developed by us¹ (Fig. 4–7) in 80 cases and 100 sessions [19].

¹ The prototype device was RhinoChill® System developed by BeneChill Int, San Diego (California, USA) [15]. The main difference of our approach to employ this device was is the use of water as a coolant and an inert substance, instead of a fluorocarbon system by RhinoChill, which is contraindicated in pregnancy and fractures of the base of the brain. Besides, originally, the RhinoChill system is used for a short time — in prehospital, followed by subsequent transition to the general (systemic) hypothermia. Originally employed perfluorocarbons (perfluoropropane or perfluorobutane) belong to the group of freons, are mixed with oxygen, helium or air. To avoid drying out the mucous membranes of the upper respiratory tract, the coolant mixture is fed in batches, alternating its gas components, and the water or isotonic sodium chloride solution is added [16]. Thermal conductivity of the components of RhinoChill, like all gases, is ten times lower than most liquids, particularly, the water. For example, the thermal conductivity of perfluoropropane is 0.0138 W m⁻¹ K⁻¹, perfluorobutane — 0.01381 W m⁻¹ K⁻¹, oxygen, helium, and air - 0.024, 0.142 and 0.026 W m⁻¹ K⁻¹, respectively), whereas for the water the values are higher — (0.58 W m⁻¹ K⁻¹) or 42-fold higher than that of perfluorocarbons [17, 18].

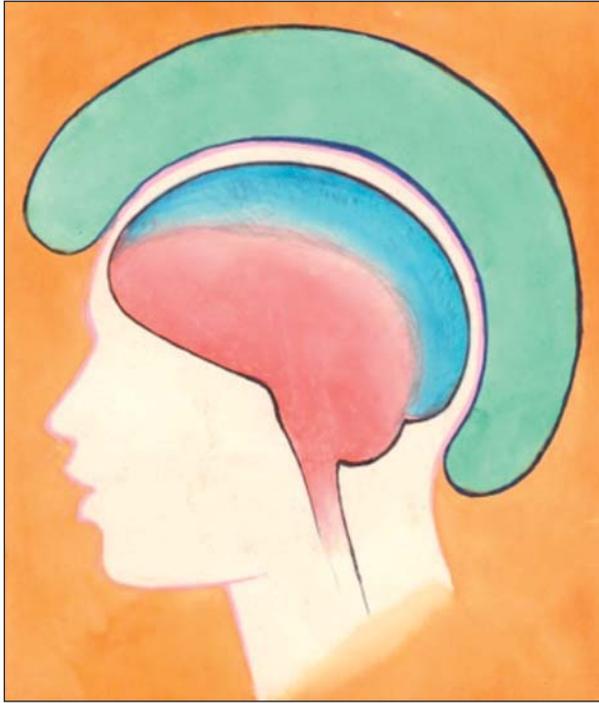


Рис. 1. Охлаждение свода черепа хладаэлементами.
Fig. 1. Cranial vault cooling with icepacks.

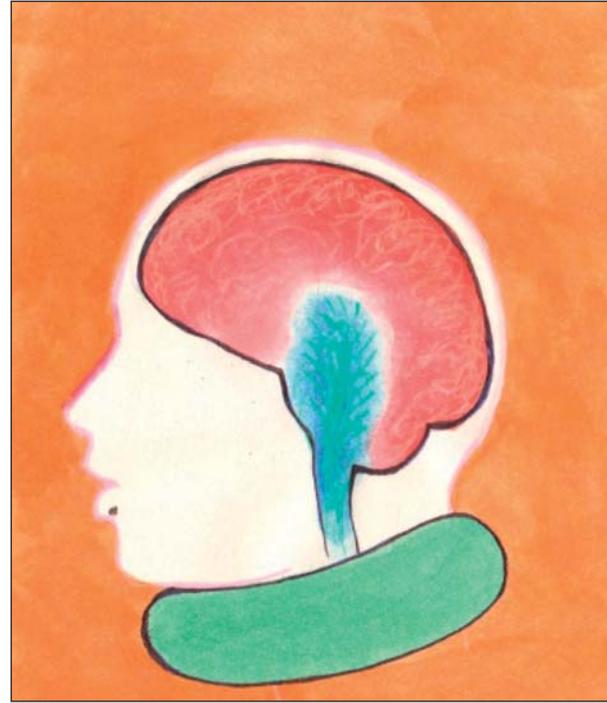


Рис. 2. Охлаждение каротидной бифуркации хладаэлементами.
Fig. 2. Carotid bifurcation cooling with icepacks.

ботанной нами методикой¹ (рис. 4–7) в 80 случаях и за 100 сеансов [19].

Отбор больных проводился рандомизированным проспективным контролируемым способом, критериями включения которого послужили следующие:

- Возраст больных от 18 до 75 лет;
- Тяжелая черепно-мозговая травма;
- Угнетение уровня сознания пациента ≤ 8 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ), т.е. кома I степени и ниже, при поступлении или постепенное нарастание угнетения после госпитализации.

¹ Прототипом нашего способа явилось устройство RhinoChill® System компании BeneChill Int. [15], основанной в San Diego (California, USA) с европейским головным офисом в Lausanne (Switzerland). Основным отличием является то, что в нашем способе охлаждения хладагентом служит вода — инертное вещество не только в силу своих физических свойств, но и в связи с замкнутостью системы, в которой циркулирует, по сравнению с перфторуглеродом системы RhinoChill, противопоказанным беременным и при переломах основания мозга. К тому же, RhinoChill применяют непродолжительное время — на догоспитальном этапе, с последующим переходом на общую (системную) гипотермию. Из перфторуглеродов используется перфторпропан или перфторбутан, относящиеся к группе фреонов, в смеси с кислородом, гелием или воздухом. Во избежание пересыхания слизистой оболочки верхних дыхательных путей охлаждающую смесь подают порционно, чередуя ее составляющие газовые компоненты, а также добавляют воду или изотонический раствор натрия хлорида [16]. Теплопроводность компонентов RhinoChill, как и у всех газов, в десятки раз ниже жидкостей, и, в частности, воды. К примеру, теплопроводность перфторпропана составляет $0,0138 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$, перфторбутана — $0,01381$ (кислорода, гелия и воздуха — $0,024$, $0,142$ и $0,026 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$ соответственно), а воды — $0,58 \text{ Вт м}^{-1} \text{ К}^{-1}$, что превышает таковую у перфторуглеродов в 42 раза [17, 18].

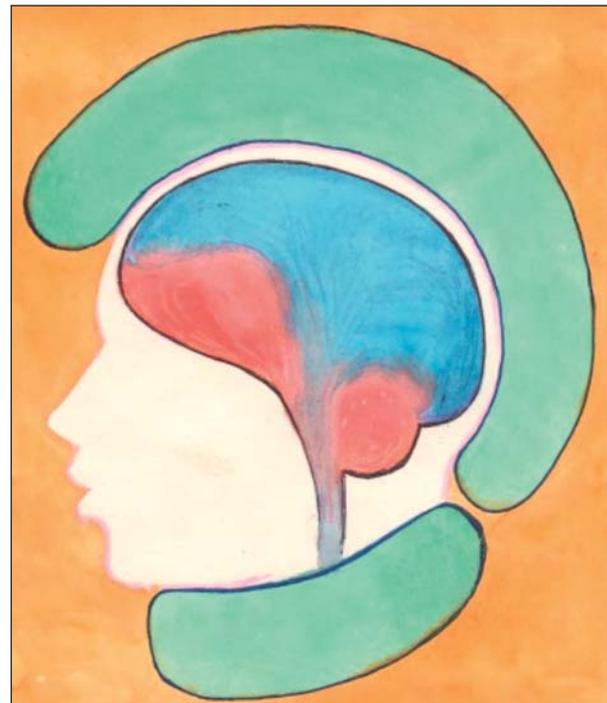


Рис. 3. Охлаждение свода черепа и проекции каротидной бифуркации хладаэлементами.
Fig. 3. Cranial vault and carotid bifurcation cooling with icepacks.

The selection of patients was conducted in a randomized prospective controlled manner. The inclusion criteria were as follows:

- Age of patients from 18 to 75 years;
- Severe traumatic brain injury;
- Inhibition of the level of consciousness of the patient ≤ 8 points on a Glasgow coma scale (GCS), i.e., degree I coma and

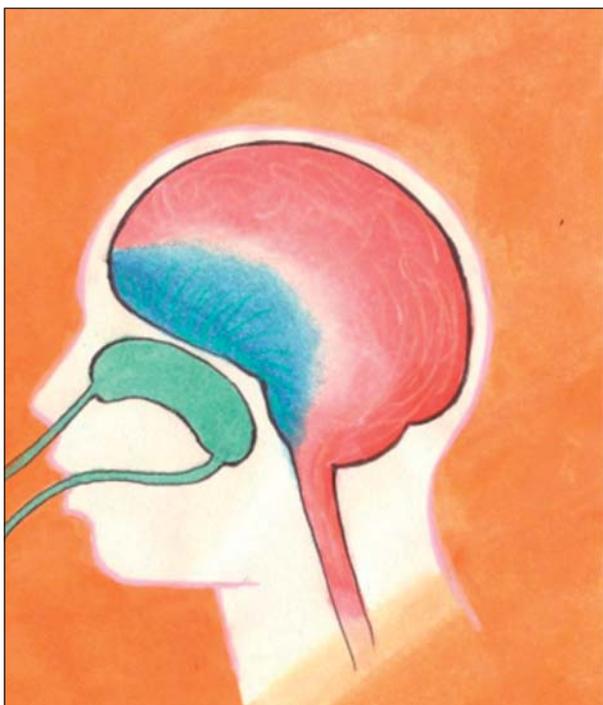


Рис. 4. Назофарингеальное охлаждение.
Fig. 4. Nasopharyngeal cooling

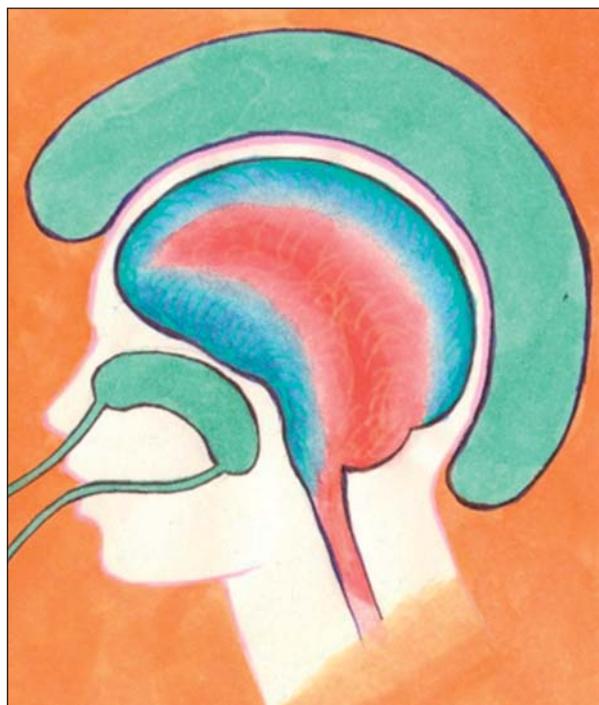


Рис. 5. Назофарингеальное охлаждение и охлаждение свода черепа хладоэлементами.
Fig. 5. Nasopharyngeal hypothermia and cranial vault cooling with icepacks.

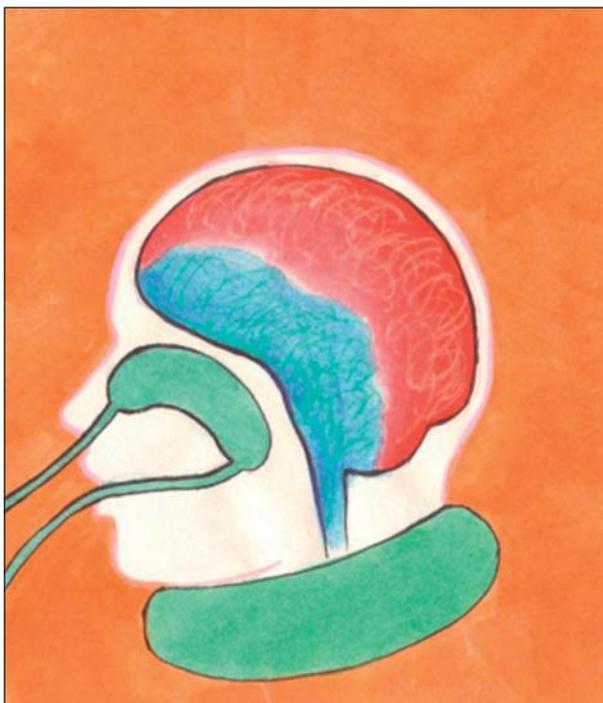


Рис. 6. Назофарингеальное охлаждение и охлаждение каротидной бифуркации хладоэлементами.
Fig. 6. Nasopharyngeal hypothermia and cranial vault cooling.



Рис. 7. Многокомпонентное охлаждение: сочетание назофарингеального охлаждения с охлаждением свода черепа и проекции каротидной бифуркации хладоэлементами.
Fig. 7. Multicomponent cooling: nasopharyngeal hypothermia and cranial vault and carotid bifurcation cooling with icepacks.

- Отсутствие выраженных травматических осложнений (например, кровотечение, синкопа);
- Не более 6 часов от момента получения травмы до госпитализации в стационар. НОГМ начинали в пределах 2–3 ч и не позднее 6 ч после травмы.

Критерием не включения в обследование явился очевидный/неочевидный летальный исход больного в течение первых 2–3 часов с момента поступления в стационар.

lower values on admission, or a gradually increased depression after the hospitalization.

- No significant traumatic complications (bleeding, syncope etc.);

НОГМ начиналось спустя $140,3 \pm 20,5$ мин после прибытия в стационар в контрольной группе и $158,3 \pm 16,9$ мин — в исследуемой. Длительность одного сеанса НОГМ занимала $18,3 \pm 1,4$ ч в контрольной группе и $15,2 \pm 0,4$ — в исследуемой.

Методами исследования явились инструментальный (температура у барабанной перепонки с обеих сторон (тимпаническая), в подмышечной области), лабораторный (состояние КОС крови артерии и яремной вены, показатели свертываемости крови) и клинический (оценка общей и очаговой неврологической недостаточности, уровня сознания, респираторных и гемодинамических показателей).

Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки.

За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц, 1998) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ сравниваемые опытные частоты, а $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ средняя частота появления признака по обеим группам.

Результаты и обсуждение

У пациентов с тяжелой ЧМТ, особенно осложненной поражением стволовых структур, дыхание резко угнетено или отсутствует и лишь после проведения реанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), дренаж трахеобронхиального дерева, ощелачивание организма, выход из коматозного состояния) происходит восстановление дыхательной функции.

Ввиду угнетения сознания ≤ 8 б по шкале ком Глазго (ШКГ) всем больным уже при поступлении начиналась ИВЛ в режиме нормовентиляции и принудительно-вспомогательной вентиляции.

В контрольной группе до начала НОГМ рН как артериальной, так и венозной крови, как правило, имеет нормальные значения, что, вероятно, связано с проводимой ИВЛ (табл. 1).

После НОГМ в артериальной крови наблюдается незначительный сдвиг рН артериальной крови вправо (в сторону алкалоза) — с $7,408 \pm 0,129$ до $7,463 \pm 0,123$ ($p > 0,05$) (см. табл. 1). Показатель ВЕ (уровень буферных оснований в артериальной крови) при этом меняется с $-3,62 \pm 0,41$ мм рт. ст. — до НОГМ до $+4,82 \pm 0,5$ мм рт. ст. — после НОГМ ($p < 0,01$).

В значениях рН и ВЕ венозной крови намечалась тенденция к незначительному сдвигу вправо показателя рН (с $7,348 \pm 0,131$ до НОГМ до $7,365 \pm 0,119$ — после него) ($p > 0,05$) и в сторону гипопродукции (с $-3,27 \pm 0,12$

• No more than 6 hours passed from the time of injury to hospitalization. NIBC began within 2–3 hours and no later than six hours after the injury.

The exclusion criteria from the study was the obvious / unobvious death of the patient within the first 2–3 hours of admission.

NIBC began after $140,3 \pm 20,5$ minutes after arriving at the hospital in the control group and $158,3 \pm 16,9$ min in the study group. The duration of a single session NIBC were as follows: $18,3 \pm 1,4$ h (control group) and $15,2 \pm 0,4$ (study group).

The methods of the study included instrumental approach (measuring the temperature at the tympanic membrane on both sides (tympanic), and in the axillary region), laboratory tests (ABB in specimens from blood artery and jugular vein and routine parameters of blood coagulation), clinical data evaluation of general and focal neurological deficiency, level of consciousness, respiratory and hemodynamic parameters).

Statistical data processing was carried out at two levels; 1) preparation for statistical analysis; 2) proper statistical analysis. Since more than 80% of the analyzed quantitative traits were normally distributed, the preferential method of statistics was the parametric statistics.

Data obtained in the study were processed using the built-in functions of statistical processing of software package Microsoft Office Excel-2012. For statistically significant changes the confidence intervals of 95% at $P < 0,05$ were chosen.

For qualitative variables, the statistical significance was calculated using χ^2 test (chi-square) and the z-test (Glantz 1998) as follows:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

where $p_1 = \mu_1/n_1$ and $p_2 = \mu_2/n_2$ experienced comparable frequency and $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ — the average frequency of occurrence of signs of both groups.

Results and Discussion

In patients with severe TBI, especially complicated by alteration of stem structures, the breathing was sharply depressed or absent, and only after resuscitation procedures (mechanical lung ventilation (MLV), drainage of the tracheobronchial tree, alkalization of the body, exit from coma) the respiratory function was restored.

Because of the suppressed consciousness (≤ 8 scores on as Glasgow coma scale, GCS), all patients upon admission underwent ventilation therapy in a normoventilation mode and force-assisted ventilation.

In the control group, prior to NIBC, the pH values of both arterial and venous blood usually have normal values, which is probably due to ongoing ventilation therapy (Table 1).

After NIBC there is a slight trend of shifting of pH of arterial blood towards alkalosis ($7,408 \pm 0,129$ toward $7,463 \pm 0,123$, $P > 0,05$) (Table. 1). Parameter BE (base buffer level in the arterial blood) levels varied from $-3,62 \pm 0,41$ mm Hg (Art.) before NIBC to $4,82 \pm 0,5$ mm Hg. (Art.) after NIBC ($P < 0,01$).

The pH and BE values in venous blood exhibited a tendency to a slight shift to the right in the former case (from $7,348 \pm 0,131$ prior to NIBC to $7,365 \pm 0,119$ after NIBC, $P > 0,05$), and toward hypoproduction: from $-3,27 \pm 0,12$

Таблица 1. Кислотно-основное состояние (КОС) крови больных при неинвазивном методе охлаждения головного мозга, $M \pm m$.**Table 1. Acid-base balance (ABB) of blood of patients at non-invasive methods of brain cooling, $M \pm m$.**

ABB indicators	Control group (n=45)		P	Group of NFC (n=54)		P
	before cooling	after cooling		before cooling	after cooling	
Arterial blood						
pH	7.408±0.129	7.463±0.123	>0.05	7.430±0.053	7.410±0.048	>0.05
pO ₂ (mm Hg)	95.5±1.2	133.4±1.3	>0.05	79.8±6.6	109.5±1.7	>0.05
pCO ₂ (mm Hg)	32.0±0.5	28.6±0.5	>0.05	32.5±1.1	35.8±1.3	>0.05
HCO ₃ ⁻ (mm Hg)	20.9±0.6	22.6±0.6	>0.05	22.1±1.1	22.1±1.0	>0.05
BE (mm Hg)	-3.62±0.41	+4.82±0.5	<0.01	-2.06±0.20	-0.91±0.24	<0.001
Venous blood						
pH	7.348±0.131	7.365±0.119	>0.05	7.364±0.078	7.384±0.085	>0.05
pO ₂ (mm Hg)	75.2±1.5	49.0±1.2	>0.05	37.6±1.5	47.3±1.7	>0.05
pCO ₂ (mm Hg)	44.2±1.2	35.4±1.0	>0.05	36.9±1.5	41.4±1.4	>0.05
HCO ₃ ⁻ (mm Hg)	22.6±0.8	20.4±0.7	>0.05	23.1±1.0	25.6±1.2	>0.05
BE (mm Hg)	-3.27±0.12	+2.90±0.19	>0.05	-2.81±0.70	-0.27±0.06	<0.001

Note (примечание): ABB indicators – показатели КОС; control group – контрольная группа; group of NFC (nasopharyngeal cooling) – группа с назофарингеальным охлаждением; before cooling – до охлаждения; after cooling – после охлаждения; arterial blood – артериальная кровь; venous blood – венозная кровь.

Таблица 2. Состояние свертывающей системы крови больных при неинвазивном методе охлаждения головного мозга, $M \pm m$.**Table 2. State of blood coagulation of patients during non-invasive methods of brain cooling, $M \pm m$.**

Clotting indicators	Control group (n=52)		P	Group of NFC (n=80)		P
	before cooling	after cooling		before cooling	after cooling	
Blood clotting time (min):						
start	3.8±0.8	4.1±1.0	>0.05	4.0±0.5	4.4±0.5	>0.05
end	4.5±0.9	4.5±0.9	>0.05	4.1±0.5	4.5±0.5	>0.05
Fibrinogen (g / l)	4.6±1.0	4.4±0.9	>0.05	3.2±0.5	3.1±0.4	>0.05
Platelets (×10 ⁹ / L)	223.7±7.2	173.0±6.1	>0.05	246.4±3.8	236.5±4.0	>0.05
Fibrinolytic activity (mg /%)	161.8±5.63	122.1±5.15	>0.05	134.5±3.0	154.5±3.0	>0.05
Prothrombin index (%)	70.2±3.6	77.5±3.8	>0.05	77.6±2.3	79.4±2.4	>0.05
Retraction of the bunch (%)	38.7±2.7	37.0±2.6	>0.05	44.0±1.7	46.6±1.7	>0.05
Hemoglobin (g / L)	107.9±4.5	107.7±4.3	>0.05	97.0±1.9	98.5±2.0	>0.05
Hematocrit (%)	36.1±1.4	35.4±1.2	>0.05	33.4±1.0	33.4±0.9	>0.05
Trombotest (degree)	5.3±0.5	4.9±0.5	>0.05	4.3±0.4	4.2±0.4	>0.05

Note (примечание): Clotting indicators – показатели свертываемости; blood clotting time (min) – время свертываемости крови (мин); start – начало; end – конец; fibrinogen – фибриноген; platelets – тромбоциты; fibrinolytic activity – фибринолитическая активность; prothrombin index – протромбиновый индекс; retraction of the bunch – ретракция сгустка; hemoglobin – гемоглобин; hematocrit – гематокрит; trombotest (degree) – тромботест (степень); control group – контрольная группа; group of NFC (nasopharyngeal cooling) – группа с назофарингеальным охлаждением; before cooling – до охлаждения; after cooling – после охлаждения.

мм рт. ст. – до НОГМ до +2,90±0,19 – после него) – в значении BE ($p > 0,05$).

Из таблицы 2 видно, что в контрольной группе не отмечается статистически значимого влияния НОГМ на свертывающую систему крови.

Под влиянием НОГМ в исследуемой группе происходит изменение уровня BE, как в артериальной, так и венозной крови при незначительном сдвиге pH вправо, который не выходит за пределы нормальных физиологических значений (табл. 1).

Так, показатель BE в артериальной крови сместился с -2,06±0,20 мм рт. ст. до НОГМ до -0,91±0,24 мм рт. ст. ($p < 0,001$) – после него, при pH 7,430±0,053 и 7,410±0,048 ($p > 0,05$) соответственно.

В венозной крови параметры BE составили -2,81±0,70 и -0,27±0,06 мм рт. ст. до и после НОГМ со-

Hg (Art.) before NIBC up to 2.90±0.19 after NIBC ($P > 0.05$).

Table 2 shows that in the control group there is no statistically significant effect of NIBC on blood clotting.

In study group, NIBC affected BE level changes in both arterial and venous blood, with a slight (not significant) right shift in pH, which, however, corresponded to the normal physiological values (Table 1).

Thus, the rate of arterial BE shifted from -2.06±0.20 mm Hg before NIBC to -0.91±0.24 mm Hg ($P < 0.001$) – after NIBC at pH 7.430±0.053 and 7.410±0.048 ($P > 0.05$), respectively.

In venous blood BE values were: -2.81±0.70 and -0.27±0.06 mm Hg, before and after NIBC, respectively ($P < 0.001$) at pH 7.364±0.078 and 7.384±0.085, before and after NIBC, respectively ($P > 0.05$).

ответственно ($p < 0,001$) при рН $7,364 \pm 0,078$ — до НОГМ и $7,384 \pm 0,085$ — после охлаждения ($p > 0,05$).

В исследуемой группе не отмечается статистически значимых изменений свертывающей системы крови при НОГМ (табл. 2).

Почему в исследовании мы изучали основные параметры свертываемости и КОР у больных с тяжелой ЧМТ при осуществлении НОГМ?

В данное время проблема состояния свертывающей и кислотно-основной систем крови при гипотермии остается нерешенной, т.к. имеются весьма противоречивые данные исследований [1, 4–14], а данные о влиянии локальной гипотермии головного мозга на указанные параметры в доступной мировой литературе вовсе отсутствуют, несмотря на то, что развитие тромботических или, наоборот, геморрагических осложнений весьма частое явление [20].

В приведенных таблицах отражена динамика рН, газового состава (см. табл. 1, 3) и коагуляционных свойств крови (см. табл. 2, 4) в зависимости от уровня снижения температуры мозга при различных методиках НОГМ. Указаны средние значения каждого показателя в начале и конце гипотермии. Достоверность статистически обработанных лабораторных показателей свертывающей системы крови больных как контрольной группы без применения НФО (мягкой гипотермии), так и исследуемой с применением НФО составила $> 0,05$ (недостовверный показатель), т. е. проводимая гипотермия головного мозга ни в одном случае не вызывает каких-либо изменений в свертывающей системе крови.

В КОС выявлены следующие изменения. В контрольной и исследуемой группах НОГМ приводило к сдвигу рН артериальной крови вправо, т.е. в сторону умеренного алкалоза. Отрицательные значения ВЕ становятся положительными как в артериальной крови в контрольной группе, так и артериальной и венозной — в исследуемой, переходя из состояния дефицита и повышенного образования для предотвращения ацидемических явлений в состояние достатка и сниженной продукции. Этот факт свидетельствует о том, что в процессе НОГМ происходит торможение процессов образования ионов водорода вследствие снижения интенсивности метаболических процессов, редуцируется коэффициент кислородной доступности [21, 22]. Снижение метаболизма связано с уменьшением продукции CO_2 , что приводит к респираторному алкалозу *in vivo*, когда у охлажденных пациентов минутная вентиляция не изменена, несмотря на факт, что газы артериальной крови, измеренные при комнатной температуре и некорригированные для температуры тела, показывают нормальный уровень рН [3]. Кроме того, при снижении уровня обменных процессов в состоянии гипотермии требуется значительно меньшее количество энергии для обеспечения жизнедеятельности организма, вследствие чего относительно увеличивается удельный вес реакций пентозофосфатного цикла в цитоплазме клеток и гликолиза в митохондриях [23].

In the study group there were no statistically significant changes in blood coagulation during NIBC (Table 2).

Discussion. Why in this study the basic parameters of coagulation and ABB in patients with severe TBI during the implementation NIBC were observed?

At this time, the clinical problems connected to the state of coagulation and acid-base systems of blood during hypothermia remain unsolved because of conflicting research data [1, 4–14]. Moreover, data clearly demonstrating impact of local cerebral hypothermia on these parameters are scarce, despite the fact that the development of thrombotic or, conversely, hemorrhagic complications very common events [20].

Presented data reflect the dynamics of the pH and gas composition (see Table 1) and the coagulation properties of blood (see. Table 2) depending on the temperature reduction of the brain under different techniques of NIBC (said average values of each index at the beginning and end of hypothermia). Since statistical treatment of laboratory data did not reveal differences between study and control groups, one might conclude that the brain hypothermia in no case caused any changes in the blood coagulation system.

Following changes were revealed when the ABB values were evaluated. In the control and study groups the NIBC skewed the pH of arterial blood to the right, i.e. towards the moderate alkalosis. Negative BE values were converted to positive ones in arterial blood (control group) and arterial and venous blood (study group). These data demonstrate moving from deficient and to increased BE formation to prevent acidemia. This fact shows that during the process of NIBC the formation of hydrogen ions is inhibited due to decreased metabolic rate and the availability of oxygen is reduced [21, 22]. Reduced metabolism is associated with a reduction of CO_2 production that leads to respiratory alkalosis *in vivo*, when in cooled patient the minute ventilation is not changing despite the fact that arterial blood gases, measured at room temperature and uncorrected for a body temperature, display normal values leading to normal pH values [3]. Furthermore, when the level of metabolic processes in hypothermia is decreased and requires significantly less energy to ensure the viability of the organism, the proportion of the pentose phosphate cycle reactions in the cell cytoplasm and mitochondria glycolysis is relatively increasing [23].

In this regard, alkalinizing infusion therapy for patients with severe head injury should be carried out strictly under the control of ABB. Despite the increase in the excess acid in the blood, alkalinizing agents should not be administered, since this can cause alkalosis after NIBC and occurrence of a number of disorders that significantly hardly to block [24] than acidemia states.

Thus, the analysis of ABB in patients with severe TBI demonstrate a need to prevent further development of alterations by adjusting the composition of the gas mixture during ventilation by changing such parameters as respiratory rate and oxygen content of the breathing mixture.

В связи с этим инфузионную ощелачивающую терапию больным с тяжелой ЧМТ необходимо проводить строго под контролем КОС. Несмотря на возрастание избытка кислот в крови, вводить ощелачивающие препараты не следует, поскольку это может привести к алкалозу после НОГМ-вмешательства с возникновением ряда расстройств, купирующихся значительно труднее [24], чем ацидемические состояния.

Таким образом, анализ КОС больных с тяжелой ЧМТ указывает на необходимость предупреждения развития в нем изменений путем коррекции газового состава подаваемой дыхательной смеси за счет изменением таких параметров ИВЛ, как частота дыханий и содержание кислорода в дыхательной смеси.

Заключение

Установлено, что при осуществлении НОГМ больным тяжелой ЧМТ для предупреждения метабо-

Conclusion

It was found that when implementing the NIBC in severe TBI patients for preventing metabolic disorders, it is necessary performing the correction of gas composition of the breathing gas by changing such parameters of mechanical ventilation as respiratory rate and oxygen content in the mixture in advance. Local cooling of the brain to 32–34°C does not affect the blood clotting.

лических расстройств уже заранее необходимо проводить коррекцию газового состава подаваемой дыхательной смеси путем изменения таких параметров искусственной вентиляции легких, как частота дыхания и содержание кислорода в смеси. Локальное охлаждение головного мозга до 32–34°C не влияет на свертывающую систему крови.

Литература

1. Kollmar R., Frietsch T., Georgiadis D., Schäbitz W.R., Waschke K.F., Kuschinsky W., Schwab S. Early effects of acid–base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 97 (4): 868–874. PMID: 12357152
2. Vigué B., Ract C., Zlotine N., Leblanc P.E., Samii K., Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (6): 722–728. PMID: 10945389
3. Mayer S.A., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.
4. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S186–S202. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>. PMID: 19535947
5. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (Suppl 1): S21–S25. PMID: 17511540
6. Michelson A.D., MacGregor H., Barnard M.R., Kestin A.S., Rohrer M.J., Valeri C.R. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (5): 633–640. PMID: 7522354
7. Patt A., McCroskey B.L., Moore E.E. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg. Clin. North. Am.* 1988; 68 (4): 775–785. PMID: 3046005
8. Reed R.L. 2nd, Bracey A.W.Jr., Hudson J.D., Miller T.A., Fischer R.P. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ. Shock*. 1990; 32 (2): 141–152. PMID: 2253317
9. Valeri C.R., MacGregor H., Cassidy G., Tinney R., Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit. Care Med*. 1995; 23 (4): 698–704. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00019>. PMID: 7712760
10. Ruzicka J., Stengl M., Bolek L., Benes J., Matejovic M., Krouzicky A. Hypothermic anticoagulation: test individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2012; 23 (4): 285–289. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328351885a>. PMID: 22356838
11. Hanke A.A., Dellweg C., Schöchl H., Weber C.F., Jüttner B., Johanning K., Göringer K., Rahe-Meyer N., Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – *in vitro* study using rotation thrombelastometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71 (4): 292–298. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2011.561870>. PMID: 21663556

References

1. Kollmar R., Frietsch T., Georgiadis D., Schäbitz W.R., Waschke K.F., Kuschinsky W., Schwab S. Early effects of acid–base management during hypothermia on cerebral infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 97 (4): 868–874. PMID: 12357152
2. Vigué B., Ract C., Zlotine N., Leblanc P.E., Samii K., Bissonnette B. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO₂ in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (6): 722–728. PMID: 10945389
3. Mayer S.A., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.
4. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S186–S202. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>. PMID: 19535947
5. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (Suppl 1): S21–S25. PMID: 17511540
6. Michelson A.D., MacGregor H., Barnard M.R., Kestin A.S., Rohrer M.J., Valeri C.R. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (5): 633–640. PMID: 7522354
7. Patt A., McCroskey B.L., Moore E.E. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma. *Surg. Clin. North. Am.* 1988; 68 (4): 775–785. PMID: 3046005
8. Reed R.L. 2nd, Bracey A.W.Jr., Hudson J.D., Miller T.A., Fischer R.P. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. *Circ. Shock*. 1990; 32 (2): 141–152. PMID: 2253317
9. Valeri C.R., MacGregor H., Cassidy G., Tinney R., Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit. Care Med*. 1995; 23 (4): 698–704. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00019>. PMID: 7712760
10. Ruzicka J., Stengl M., Bolek L., Benes J., Matejovic M., Krouzicky A. Hypothermic anticoagulation: test individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2012; 23 (4): 285–289. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328351885a>. PMID: 22356838
11. Hanke A.A., Dellweg C., Schöchl H., Weber C.F., Jüttner B., Johanning K., Göringer K., Rahe-Meyer N., Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – *in vitro* study using rotation thrombelastometry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011; 71 (4): 292–298. <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2011.561870>. PMID: 21663556

12. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D.; ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; 41 (10): 2265–2270. [http://dx.doi.org/ 10.1161/STROKEAHA.110.592295](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295). PMID: 20724711
13. Tuma M.A., Stansbury L.G., Stein D.M., McQuillan K.A., Scalea T.M. Induced hypothermia after cardiac arrest in trauma patients: a case series. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1524–1527. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c5a06>. PMID: 22182863
14. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 202–208. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a602a7>. PMID: 19590336
15. Аваков В.Е., Шахова И.А. Способ неинвазивной (назофарингеальной) гипотермии головного мозга. Патент № IAP 04985. Заявитель и патентообладатель – Ташкентская медицинская академия.
12. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., Wijman C.A., Rapp K.S., Grotta J.C., Lyden P.D.; ICTuS-L Investigators. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010; 41 (10): 2265–2270. [http://dx.doi.org/ 10.1161/STROKEAHA.110.592295](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295). PMID: 20724711
13. Tuma M.A., Stansbury L.G., Stein D.M., McQuillan K.A., Scalea T.M. Induced hypothermia after cardiac arrest in trauma patients: a case series. *J. Trauma*. 2011; 71 (6): 1524–1527. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c5a06>. PMID: 22182863
14. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 202–208. [http://dx.doi.org/ 10.1097/TA.0b013e3181a602a7](http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a602a7). PMID: 19590336
15. Avakov V.E., Shakhova I.A. Sposob neinvazivnoi (nazofaringealnoi) gipotermii golovnogo mozga. Patent № IAP 04985. Zayavitel i patentoobladatel – Tashkentskaya Meditsinskaya Akademiya. [Procedure for noninvasive (nasopharyngeal) hypothermia of the brain. Patent No. IAP 04985. Applicant and patent holder – Tashkent Medical Academy]. [In Russ.]

Поступила 14.04.2015

Submitted 14.04.2015

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е. И. Гончарова¹, Е. А. Спиридонова^{2,3}, А. Н. Баландина²,
А. В. Полетаев², А. М. Сепоян², Ф. И. Атауллаханов^{2,4}, С. А. Румянцев^{2,5},
Н. Н. Самсонова⁶, Л. Г. Климович⁶, Е. А. Корниенко¹

- ¹ 3-й центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Минобороны России, Красногорск, Россия
Россия, 143421, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый
- ² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия
Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д.1
- ³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия
Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, д.20, стр.1
- ⁴ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, д.4.
- ⁵ Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1
- ⁶ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия
Россия, 117931, Москва, просп. Ленинский, д. 8

Diagnosis of Impairments in the Hemostatic System in the Use of Warfarin in Cardiac Surgical Patients

E. I. Goncharova¹, E. A. Spiridonova^{2,3}, A. N. Balandina², A. V. Poletaev², A. M. Sepoyan²,
F.I. Ataulakhanov^{2,4}, S. A. Romyantsev^{2,5}, N. N. Samsonova⁶, L. G. Klimovich⁶, E. A. Kornienko¹

- ¹ A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital Three, Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia
Novyi Hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorsky District, Moscow Region 143421, Russia
- ² Dmitry Rogachev Federal Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
1, Samory Mashela St., Moscow 117997, GSP-7, Russia
- ³ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build 1, Moscow 127473, Russia
- ⁴ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
4, Kosygin St. Moscow 119991, Moscow, Russia
- ⁵ N. I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, GSP-7, Russia
- ⁶ A. N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia
8, Leninsky Prosp., Moscow 117931, Russia

Цель работы. Выявление ранних изменений в системе гемостаза при терапии варфарином у кардиохирургических больных путем комплексной оценки гемостатического статуса пациентов. **Материалы и методы.** Исследовано 75 пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение. Все пациенты получали варфарин (продолжительность лечения больных — $5 \pm 1,5$ суток). Для оценки гемостатического статуса больных использовали лабораторные методы, включающие определение рутинных показателей коагулограммы, тромбодинамики (время задержки Плаг и скорости роста сгустка (V_s), исследования концентрации II, VII, IX, X факторов). **Результаты.** Установлено, что у 28% больных показатель МНО находился в области свыше 3.0. Установлена корреляция Плаг с МНО ($R^2=0,66$). Оба показателя имеют сравнительно высокую корреляцию с концентрацией FII и FX ($R^2=0,50$ и $0,40$ для Плаг, $R^2=0,53$ и $0,48$ для МНО) и не коррелируют с концентрацией FIX ($R^2=0,20$ для Плаг и $0,34$ для МНО). Однако наблюдается расхождение в случае концентрации FVII: корреляция для Плаг отсутствует ($R^2=0,20$), тогда как для МНО она достаточно высока ($R^2=0,42$). Параметр V_s не коррелирует с МНО ($R^2=0,24$) и концентрацией

Адрес для корреспонденции:

Елена Спиридонова
E-mail: spiridonova.e.a@gmail.com

Correspondence to:

Elena Spiridonova
E-mail: spiridonova.e.a@gmail.com

Hemostatic System

цией факторов свертывания ($R^2 < 0,1$). Обнаружена высокая корреляция между концентрациями факторов FII и FX ($R^2 = 0,87$), корреляция между концентрациями всех других пар факторов свертывания существенно ниже ($R^2 \leq 0,45$). Отсутствие корреляции такого показателя тромбодинамики как скорость роста сгустка от концентрации факторов указывает на то, что варфарин действует преимущественно на фазу активации свертывания, но не на фазу распространения сгустка. *Заключение.* Слабая корреляция факторов свертывания между собой (за исключением пары фактор II — фактор X) указывает на индивидуальный ответ больных на лечение варфарином и необходимость мониторинга состояния гемостаза не по отдельным белкам, а глобальными тестами. Параметр Tlag в тромбодинамике отражает эффект варфарина пропорционально МНО. Варфарин практически не влияет на скорость роста сгустка Vs, поэтому данный параметр можно использовать для оценки прокоагулянтного состояния пациента, не компенсируемого приемом варфарина. *Ключевые слова:* варфарин, гемостаз, факторы свертывания, тромбодинамика.

Objective: to reveal early changes in the hemostatic system during warfarin therapy in cardiac surgical patients, by comprehensively evaluating their hemostatic status. *Subjects and methods.* Seventy-five patients receiving cardiac surgical treatment were examined. All the patients took warfarin for 5 ± 1.5 days. Laboratory studies involving the determination of routine coagulogram readings and thrombodynamic indicators (lag time (Tlag) and rate (Vs) of clot growth, and concentrations of individual Factors II, VI, IX, and X) were used to evaluate the patients' hemostatic status. *Results.* 28% of the patients were found to have an international normalized ratio (INR) of above 3.0. There was a correlation of Tlag with INR ($R^2 = 0.66$). Both indicators were comparatively highly correlated with Factor II and Factor X concentrations ($R^2 = 0.50$ and 0.40 for Tlag; $R^2 = 0.53$ and 0.48 for INR) and were uncorrelated with Factor IX levels ($R^2 = 0.20$ for Tlag and 0.34 for INR). However, there was a difference in Factor VII concentrations: no correlation for Tlag ($R^2 = 0.20$) whereas it for INR was rather high ($R^2 = 0.42$). The index Vs was uncorrelated with INR ($R^2 = 0.24$) and the concentration of blood coagulation factors ($R^2 < 0.1$). There was a high correlation between Factor II and Factor X concentrations ($R^2 = 0.87$); the correlation between the concentrations of all other pairs of coagulation factors was substantially lower ($R^2 \leq 0.45$). The lack of correlation of a thrombodynamic indicator, such as clot growth rate, with the concentration of coagulation factors points to the fact that warfarin acts mainly on the phase of coagulation activation rather than that of clot propagation. *Conclusion.* The weak correlation between coagulation factors (except that of a pair of Factor II and Factor X) is indicative of the individual response of the patients to warfarin treatment and the need to monitor the hemostatic status by global hemostatic tests rather than by individual proteins. The thrombodynamic indicator Tlag reflects the effect of warfarin in proportion to INR. Warfarin virtually fails to affect the rate of clot growth so this indicator may be used to evaluate the patient's procoagulant status uncompensated for with warfarin intake. *Key words:* warfarin, hemostasis, coagulation factors, thrombodynamics.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-51-59

Введение

Антитромботическая терапия широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений (ТЭО). С целью проведения длительной профилактики ТЭО широко используются непрямые антикоагулянты (НАК). Наиболее эффективный препарат из группы НАК — варфарин. Согласно современным клиническим рекомендациям, НАК широко применяются в лечении больных с протезированием клапанов сердца, для которых он является безальтернативным препаратом [1, 2, 4–9].

Основную опасность для жизни больных с искусственными клапанами сердца представляют тромбоэмболические осложнения. Риск развития тромбоза искусственного клапана — жизнеугрожающего осложнения, при отсутствии терапии АВК достигает 8–22% от общего числа выполненных оперативных вмешательств в год [10–12].

В настоящее время доказано, что лечение варфарином редуцирует риск возникновения системных тромбоэмболий на 75% после пересадки механических клапанов [2, 5, 6]. Вместе с тем, столь же очевидно, что именно указанная группа осложнений в значительной степени ухудшает прогноз течения послеоперационного периода вследствие объективной сложности выполнения повторных хирургических вмешательств. Следует отметить, что у больных с биопротезами без факторов риска тромбоэмболических осложнений, длительность терапии АВК составляет не менее 3 месяцев [3, 10, 13–15].

Introduction

Antithrombotic therapy is commonly employed in clinical practice in order to prevent and treat thromboembolic complications. Indirect anticoagulants (IAC) are commonly used for the long-term prophylaxis. The most effective drug from the IAC group is warfarin. According to current clinical guidelines IAC are commonly used for treatment of patients with artificial heart valves; in these cases only warfarin is indicated [1, 2, 4–9].

The main risk factor for the life of patients with artificial heart valves is thromboembolic complications. The risk of thrombosis of artificial valve without anticoagulation therapy reaches 8–22% of the total number of surgical interventions per year [10–12].

Warfarin therapy has been proven to reduce the risk of systemic embolism by 75% after the transplantation of artificial valves [2, 5, 6]. However, it has become clear that this group of complications significantly worsens the prognosis of postoperative period because of the objective difficulties of performing of repeated surgical interventions. The anticoagulation therapy with IAC is to last not shorter than 3 months in patients with bioprosthesis without additional risk factors of thromboembolic complications [3, 10, 13–15].

The effectiveness and safety of the early stages of warfarin therapy is bound to the issues of adequate control of hemostasis system condition. To minimize the risk of haemorrhagic and thromboembolic complications when selecting the initial warfarin dose, the correct methods of laboratory diagnostics should be used indicating the

Вопросы эффективности и безопасности ранних этапов варфаринотерапии тесно сопряжены с вопросами адекватного контроля состояния системы гемостаза. С целью минимизации риска развития геморрагических и тромбоземболических осложнений при подборе начальной дозы варфарина целесообразно использование корректных методов лабораторной диагностики изменений в системе гемостаза, свидетельствующих об особенностях индивидуальной чувствительности больного к препарату. Известно, при достижении необходимого уровня гипокоагуляции требует назначение окончательной дозировки препарата, характеризующихся 20-кратным превышением исходной (от 1,25 до 25 мг в сутки) [7–9, 15–17].

В настоящий время в лабораторной практике используются тесты системы гемостаза, которые можно разделить на два вида. Первый — «локальные» тесты, результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции. В их число входят рутинные, ежедневно используемые тесты, такие как АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген и ряд других показателей. Второй — «глобальные» коагулологические тесты, результаты которых позволяют оценить работу системы гемостаза в целом [18–25].

Проведенный нами литературный поиск по рассматриваемой проблеме показал, что перспективы повышения объективности и качества в оценке состояния системы гемостаза возможно при выполнении комплекса лабораторных исследований, включающих как широко используемые в рутинной практике «локальные» тесты, так и «глобальные» коагулологические методы [18–25].

Принимая во внимание изложенное, целью настоящей работы являлось выявление ранних изменений в системе гемостаза при лечении варфарином у кардиохирургических больных путем комплексной оценки их гемостатического статуса.

Материал и методы

Выполнено многоцентровое клинико-лабораторное исследование состояния системы гемостаза у 75 больных кардиохирургического профиля в стадии подбора стартовой дозы варфарина в постоперационном периоде. Исследование выполнено на следующих клинических базах: ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», ФГБУ «3-й центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Показанием к госпитализации являлась необходимость проведения оперативного вмешательства в объеме протезирования клапанов (аортального, митрального), сочетанных операций коронарного шунтирования и протезирования клапанов. Средний возраст больных составил $59,7 \pm 9,75$ лет. Все больные впервые начали получать варфарин по существующему стандарту [1].

patient's individual sensitivity to the drug. Sometimes a dosage of warfarin needed to achieve the anticoagulation effect is 20 times greater than the initial one (ranging from 1,25 mg to 25 mg per day) [7–9, 15–17].

The laboratory tests of the hemostasis system that are employed nowadays can be divided into two types. The first group includes so-called «local» tests. They indicate the condition of individual coagulation factors or definite stages of cascade coagulation reaction. These tests include such routine tests as APTT, prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), international normalized ratio (INR), fibrinogen, and several other indicators. The second group includes «global» tests that allow evaluating the function of the whole coagulation system [18–25].

According to published data, the prospects for improving the accuracy and quality of the assessment of hemostasis is performing complex laboratory tests, including both «local» tests commonly used in routine practice and «global» coagulation tests [18–25].

Therefore, the aim of this study was to detect early changes in the coagulation system during warfarin therapy in cardiac surgery patients through a comprehensive assessment of their hemostatic status.

Materials and Methods

A multicenter clinical and laboratory study of hemostasis was performed in 75 cardiac surgery patients initiated at the stage of selection of the initial warfarin dose in postoperative period. The patients for the study were collected from the following clinical institutions: Scientific center of cardiovascular surgery named after A. N. Bakulev, The Third Central military clinical hospital named after A. A. Vishnevsky, Federal scientific clinical centre of pediatric Hematology, Oncology and immunology named after Dmitry Rogachev.

The main indication for hospitalization was the need in valve replacement (either aortic, or mitral), combined coronary bypass grafting and valve replacement. The mean age of the patients was $59,7 \pm 9,75$ years. All the patients started warfarin therapy according to the existing guidelines [1].

All the patients were divided into three groups in accordance to. The first group (with INR values lower than 2) included 24 patients; the second (values of INR varied from 2,0 to 3,0) included 30 patients, and the third (INR values were greater than 3,0) included 21 patients. The duration of warfarin therapy was $5 \pm 1,5$ days.

All the patients underwent complex clinical, instrumental and laboratory examinations during the postoperative period. The laboratory tests included determination of coagulation indicators (APTT, INR, fibrinogen level) in dynamics; thrombodynamics (estimated parameters of spatial fibrin clot growth: the delay time of clot growth (lag-period, Tlag), the initial and stationary rates of clot growth (V_i and V_s), clot size after 30 minutes (CS) and intensity of light scattering from fibrin clot (D); laboratory analysis of concentrations of selected coagulation factors (II, VII, IX, X). Statistical processing of the data was performed using the program STATISTICA 7.0.

Results and Discussion

In 28% of patients (21 of 75) INR values were greater than 3,0 that exceeded the limits of the reference values. In 9,5% of patients (2 of 21 patients) had boundary values of INR (varied from 3.5 to 4). In all the patients the time of delayed clot growth was either normal, or hypoco-

Hemostatic System

В зависимости от значений показателя МНО было сформировано три группы больных: первая группа с МНО менее 2 — 24 больных; вторая — с МНО от 2,0 до 3,0 — 30 больных и третья — с МНО более 3,0 — 21 больной. Продолжительность лечения варфарином при проведении исследования составила $5 \pm 1,5$ суток.

Больным проводилось комплексное клинико-инструментальное, лабораторное обследование в течение постоперационного периода.

Лабораторное исследование системы гемостаза производили на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory, США. Выполнено исследование стандартных показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, фибриногена); концентрации отдельных факторов свертывания — II, VII, IX, X; проанализированы показатели тромбодинамики (оценивались параметры пространственного роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (лаг-период, Tlag), скорость роста сгустка (V). Тест тромбодинамики выполнен на «Регистраторе Тромбодинамики Т-2» (Гемакор, Россия). Статистическая обработка цифрового материала выполнена на ПК с использованием программы OriginPro 8.5, вычисляли среднее значение величины (M), стандартное отклонение от среднего (σ), коэффициент корреляции Спирмена (r) и коэффициент детерминации (R^2). Для сравнения количественных показателей в группах и определения различий между ними использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

При установлении корреляции руководствовались стандартной классификацией: r от 0,0 до -0,25 и до +0,25 — отсутствие связи; r от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) — умеренная связь; r от 0,51 до 0,75 (от -0,51 до -0,75) — средней силы связь; r от 0,76 до 1,0 (от -0,76 до -1,0) — сильная связь.

Результаты и обсуждение

У 28% больных (21 из 75) показатель МНО находился в области свыше 3,0, что превышало пределы референсного значения. Среди этой группы для 9,5% пациентов (2 больных) достигались пограничные значения МНО — от 3,5 до 4. У всех больных время задержки роста сгустка находилось либо в пределах нормы, либо в области гипокоагуляции. Однако по скорости роста сгустка выявлено 5% больных (1 пациент) с гиперкоагуляцией; в указанной группе больных была выполнена коррекция лечения.

При проведении анализа изложенного нами факта следует отметить, что в соответствии с величиной МНО на фоне приема варфарина выделяется три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (МНО 2,5–3,5), средний (МНО 2,0–3,0) и низкий (МНО от 1,6 до 2,0). Перечисленные критерии являются индикаторами эффективности варфаринотерапии: в период подбора дозы (1–3 недели) и в нестабильный период (может длиться до 12 недель от начала приема варфарина), в стабильный период или период поддерживающей дозы (после 12 недель от начала приема препарата) [3, 4–9, 15, 16].

При применении варфарина целевой уровень антикоагуляции в подавляющем большинстве случаев должен соответствовать диапазону МНО 2,5–3,5, за исключением больных после имплантации современного двустворчатого протеза аортального клапана при отсутствии у них других факторов риска тромбоэмбо-

agulation was observed. However, there were 5% of patients (1 patient of 21) with a tendency to hypercoagulation; in these cases the correction of the treatment was performed.

Analyzing the above mentioned fact, there were three levels of anticoagulation intensity: high (INR 2.5 to 3.5), medium (INR 2.0–3.0) and low (INR of 1.6 to 2.0). These criteria served as indicators of the effectiveness of warfarin therapy when selecting the dose (1–3 weeks), during unstable period (may take up to 12 weeks from initiation of a warfarin therapy) and in a stable period (after 12 weeks from the start of a therapy) [3, 4–9, 15, 16].

In majority of patients receiving warfarin the target level of INR varied within the range of 2.5–3.5 except the patients after the implantation of modern bileaflet prosthetic aortic valve without additional risk factors of thromboembolism. For the latter group of patients the target range of INR was 2.0–3.0 [3, 4–9, 15, 16].

The errors of laboratory tests caused a deviation of INR from the therapeutic range: insufficient anticoagulant effect (INR less than 2) increased the risk of thromboembolic complications, and excessive one (INR more than 3) increased the risk of bleedings, including intracranial ones. According to the literature, the annual frequency of life-threatening bleeding in patients receiving anticoagulation therapy ranged from 0.2 to 5.2%; the frequency of fatal bleeding was from 0.07 to 0.7%. The frequency of bleeding depends on the intensity of anticoagulation, which reflects the level of the INR [17].

This kind of errors is known to occur when INR is above the therapeutic range. According to the study SPIRIT, the increase of INR by 0.5 units above the therapeutic range increases the risk of hemorrhagic stroke 1.37 times [17]. Another problem is the instability of INR even in the case of a good laboratory control [15].

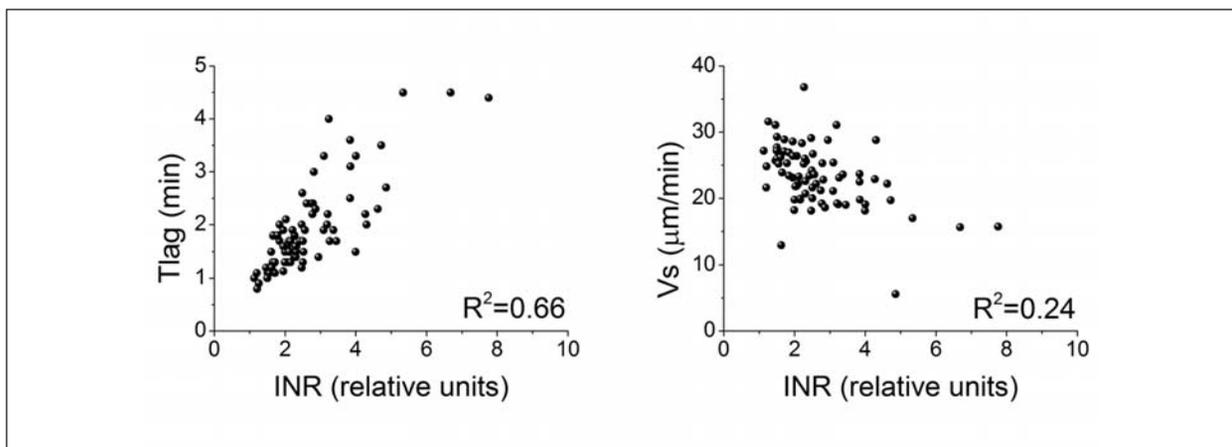
Our analysis of mean values showed a two-fold decrease in the concentration of factor II (from $44 \pm 16\%$ to $23 \pm 9\%$), factor IX (from $86 \pm 26\%$ to $48 \pm 21\%$), factor X (35 ± 19 to 15 ± 8) and a three-fold increase in the concentration of factor VII ($32 \pm 15\%$ to $11 \pm 5\%$) with associated increase of INR higher than 3.0. Thus, the greatest decrease in the concentrations of all four coagulation factors was observed in the group of patients with INR above 3,0 (table 1).

Taking into account the risk of development of disturbances in the haemostatic system, we consider that it is necessary to pay attention to the tendency of two-fold increase in the initial phase of clot formation indicator (Tlag), which was found in the study; clot growth rate Vs tended to decrease. The initial clot growth rate (Vi), the integral indicator of plasma level of coagulation (CS) and the density of fibrin clot (D) with increasing INR above 3,0 remained within the reference values. It is important, that routine indicators of coagulation, such as APTT and fibrinogen concentration, with increasing INR above 3,0 changed slightly: APTT decreased from 33 ± 5 sec. for INR 1–2 to 39 ± 8 sec. for INR greater than 3,0 respectively, and

Таблица 1. Показатели гемостаза у пациентов в зависимости от значения международного нормализованного отношения (МНО) ($M \pm \sigma$).**Table 1. The indices of haemostasis in patients depending on international normalized ratio (INR) ($M \pm \sigma$).**

Parameters	INR		
	<2 (n=24)	2–3 (n=30)	>3 (n=21)
АРТТ, sec	33±5	36±6	39±8
Fibrinogen, g/l	5,0±1,6	5,0±1,4	5,3±1,2
Factor II, %	44±16	29±8*	23±9**
Factor VII, %	32±15	22±10*	11±5**
Factor IX, %	86±26	69±22*	48±21**
Factor X, %	35±19	20±7*	15±8**
Tlag, min	1,3±0,3	1,8±0,4*	2,8±1,0**
Vi, $\mu\text{m}/\text{min}$	55±6	50±6*	44±9**
Vs, $\mu\text{m}/\text{min}$	26±4	24±4*	21±5**
CS ₃₀ , μm	1107±127	1017±140*	883±193**
D, units	26167±4484	26174±4184	26868±4641

Note (примечание): For Tables 1–3 (для Таблиц 1–3): Parameters – параметры; INR – МНО; АРТТ, sec – АЧТВ, сек; Fibrinogen, g/l – фибриноген, г/л; factor – фактор; Tlag (the delay time of clot growth), min – время задержки роста сгустка, мин; Vs (the stationary rate of clot growth), $\mu\text{m}/\text{min}$ – стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин; Vi (initial clot growth rate), $\mu\text{m}/\text{min}$ – начальная скорость роста сгустка, мкм/мин; CS₃₀ (clot size after 30 minutes), μm – размер сгустка через 30 минут после начала исследования, мкм; D (the density of fibrin clot), units – плотность фибринового сгустка, единицы. Mean values and standard deviations from the mean values are presented – приведены средние значения и стандартные отклонения от среднего. * – $P < 0.05$ between groups with INR < 2 and INR 2–3 – между группами с МНО < 2 и МНО 2–3; ** – $P < 0.05$ between groups with INR > 3 and INR 2–3 – между группами с МНО > 3 и МНО 2–3.

**Рис. 1. Корреляция между показателями международного нормализованного отношения (МНО) и тромбодинамики.****Fig. 1. The correlation between international normalized ratio (INR) and indicators of thrombodynamics.**

Note (примечание): Tlag (the delay time of clot growth), min – время задержки роста сгустка, мин; V (the rate of clot growth), $\mu\text{m}/\text{min}$ – скорость роста сгустка, мкм/мин; INR (relative units) – МНО (относительные единицы).

лий; для последней группы больных целевой диапазон МНО – 2,0–3,0 [3–9, 15, 16].

Погрешности лабораторного контроля влекут отклонение от терапевтического диапазона МНО: недостаточный антикоагулянтный эффект (МНО менее 2) повышает риск тромбоемболических осложнений, а избыточный – МНО более 3 – увеличивает риск кровотечений, включая внутримозговые. По литературным данным ежегодная частота жизнеугрожающих кровотечений на фоне приема НАК составляет от 0,2 до 5,2%, в их структуре частота фатальных кровотечений – от 0,07 до 0,7%. Частота возникновения кровотечений напрямую зависит от интенсивности антикоагуляции, которую отражают значения МНО [17].

Хорошо известно, что наиболее уязвимой по несоответствию данных является зона МНО выше терапевти-

the concentration of fibrinogen grew from 5.0±1.6 (INR 1–2) to 5.3±1.2 g/l (INR greater than 3.0) (table 1).

The correlation between Tlag and INR was defined ($r^2=0.66$) (fig. 1). Both the indicators have a relatively high correlation with the concentration of FII and FX ($r^2=0.50$ and 0.40 for Tlag, $r^2=0.48$ and 0.53 for INR, respectively) and do not correlate with the concentration of F IX ($r^2=0.20$ for Tlag and 0.34 for INR). However, there is a discrepancy in case of F VII concentration: the correlation for T Ig is absent ($r^2=0.20$), whereas for INR it is high enough ($r^2=0.42$). The parameter Vs did not correlate with INR ($r^2=0.24$) and the concentration of coagulation factors ($r^2 < 0.1$) (Fig. 2).

A high correlation between the concentrations of factors FII and FX ($r^2=0.87$) was found, the correlation between the concentrations of all the other pairs of coagulation factors

ческого интервала. По данным исследования SPIRIT, при каждом увеличении значения МНО на 0,5 единицы выше терапевтического диапазона риск геморрагического инсульта возрастает в 1,37 раза [17]. Еще одной проблемой является нестабильность МНО даже при хорошем контроле и проведении измерений [15].

Проведенный нами анализ средних значений выявил двукратное снижение концентрации фактора II (с $44 \pm 16\%$ до $23 \pm 9\%$), фактора IX (с $86 \pm 26\%$ до $48 \pm 21\%$), фактора X (с $35 \pm 19\%$ до $15 \pm 8\%$) и трехкратное снижение фактора VII (с $32 \pm 15\%$ до $11 \pm 5\%$) при увеличении МНО выше 3.0. Таким образом, наиболее выраженное падение концентрации всех четырех факторов свёртывания наблюдалось в группе с МНО выше 3.0 (табл. 1).

С позиции прогнозирования развития нарушений в системе гемостаза считаем необходимым обратить внимание на выявленную в результате исследований тенденцию двукратного удлинения начальной фазы формирования сгустка (Tlag); скорость роста сгустка Vs имела тенденцию к снижению. Начальная скорость роста сгустка (Vi), интегральный показатель работы плазменного звена свертывания (CS) и показатель плотности фибринового сгустка (D) при увеличении МНО выше 3.0 оставались в пределах референсных значений. Существенно, что рутинные показатели коагулограммы, такие как АЧТВ и концентрация фибриногена, при увеличении МНО выше 3.0 изменялись незначительно: АЧТВ снижалось с 33 ± 5 сек. для МНО 1–2 до 39 ± 8 сек. для МНО более 3.0, а концентрация фибриногена росла с $5,0 \pm 1,6$ при МНО 1–2 до $5,3 \pm 1,2$ г/л при МНО более 3.0 (табл. 1).

Установлена сильная корреляция Tlag с МНО ($R^2=0,66$; $r=0,80$) (рис. 1). Оба показателя имеют среднюю корреляцию с концентрацией FII и FX ($R^2=0,50$; $r=-0,67$ и $R^2=0,40$; $r=-0,62$ для Tlag, $R^2=0,53$; $r=-0,62$ и $R^2=0,48$; $r=-0,60$ для МНО соответственно) (рис. 2) Выявлена умеренная корреляция уровня FIX с Tlag ($r=-0,43$) и средняя корреляция с показателем МНО ($r=-0,57$). Однако наблюдается

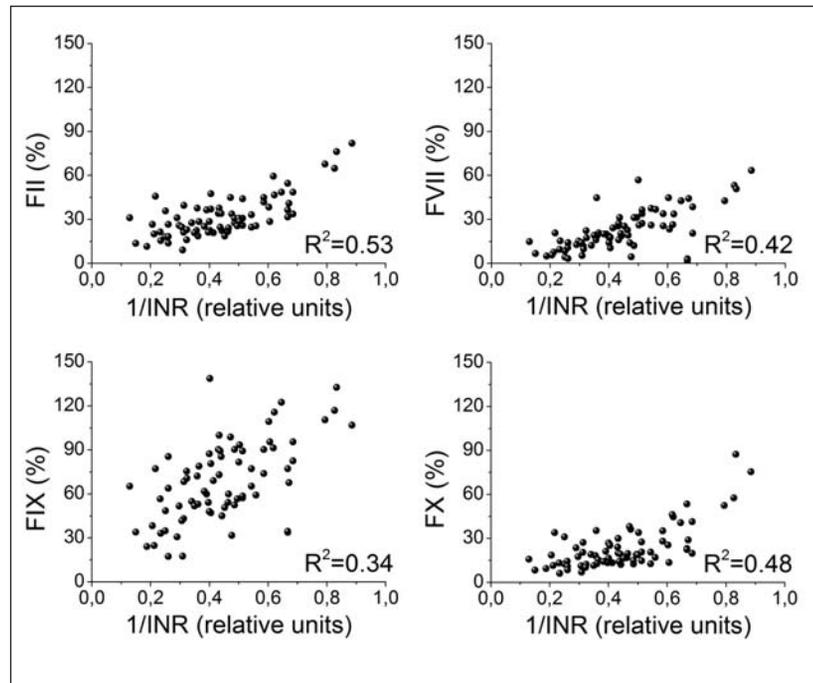


Рис. 2. Корреляция между показателями международного нормализованного отношения (МНО) и концентрацией факторов свертывания.

Fig. 2. The correlation between international normalized ratio (INR) and the concentration of coagulation factors.

Note (примечание): 1/INR (relative units) – 1/МНО (относительные единицы).

For Figures 2–3 (для Рисунков 2–3): F (factor) – фактор.

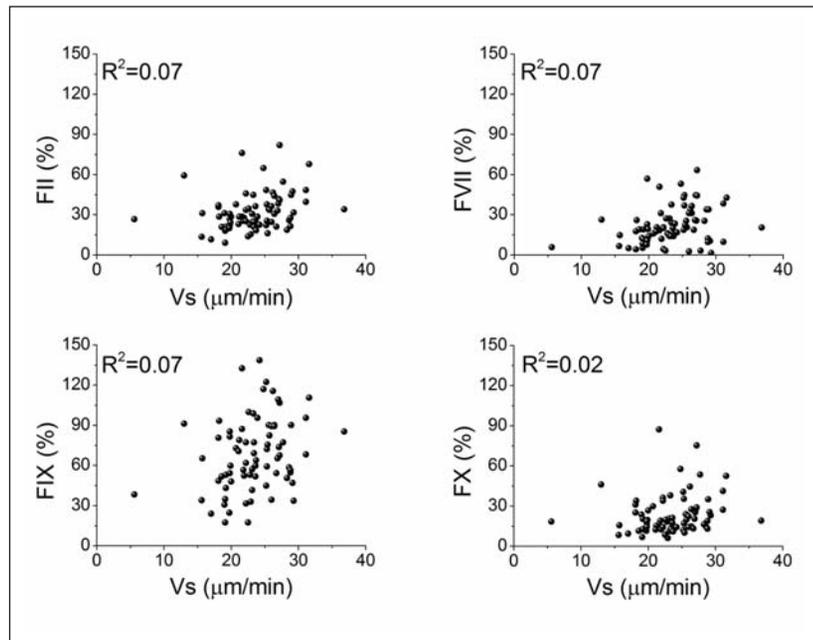


Рис. 3. Корреляция между стационарной скоростью роста сгустка и концентрацией факторов свертывания.

Fig. 3. The correlation between the stationary clot growth rate and the concentration of coagulation factors.

Note (примечание): Vs (the stationary rate of clot growth), $\mu\text{m}/\text{min}$ – стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин.

was considerably lower ($r^2 \leq 0.45$). The lack of the correlation of such indicator of thrombodynamics as the rate of clot growth and the concentration of coagulation factors indicates that warfarin acts primarily on the activation phase of

Таблица 2. Корреляция стандартных тестов с тромбодинамикой.
Table 2. Correlation between the results of standard tests and thrombodynamics.

Parameters	Plag	Vi	Vs	CS	D
INR	0,80	-0,60	-0,50	-0,55	—
APTT	0,41	-0,44	-0,35	-0,45	—
Fibrinogen	—	—	—	—	0,65
Factor II	-0,67	0,51	0,37	0,45	—
Factor VII	-0,38	0,28	0,31	0,31	—
Factor IX	-0,43	0,36	0,31	0,36	—
Factor X	-0,62	0,39	0,28	0,35	—

Note (примечание). Here and in Table 3 (здесь и в табл. 3): $P < 0.05$ the Spearman rank coefficients — приведены коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3. Корреляция стандартных тестов между собой.
Table 3. Correlation between the results of standard tests.

Parameters	INR	APTT	Fibrinogen	Factor II	Factor VII	Factor IX	Factor IX
INR	1	0,42	—	-0,62	-0,62	-0,57	-0,60
APTT		1	—	-0,48	—	-0,39	-0,46
Fibrinogen			1	—	—	—	—
Factor II				1	0,40	0,61	0,91
Factor VII					1	0,70	0,37
Factor IX						1	0,51
Factor X							1

расхождение в случае концентрации FVII: умеренная корреляция с Plag ($r = -0,38$), тогда как для МНО выявлена связь средней силы ($r = -0,62$). Параметр Vs умеренно коррелирует с МНО ($r = -0,50$) и концентрацией факторов свертывания ($r = 0,37$ для фактора II; $r = 0,31$ для фактора VII; $r = 0,31$ для фактора IX; $r = 0,28$ для фактора X). Обнаружена сильная корреляция между концентрациями факторов FII и FX ($R^2 = 0,87$; $r = 0,91$), корреляция между концентрациями всех других пар факторов свертывания существенно ниже ($R^2 \leq 0,45$): связь средней силы уровня фактора IX с уровнями факторов II, VII и X ($r = 0,61$; $r = 0,70$; $r = 0,51$ соответственно) (табл. 2, 3 и рис. 3) Получена средняя корреляция фактора VII с фактором IX ($r = 0,70$) и умеренная связь с фактором X ($r = 0,31$). Уровни факторов IX и X коррелировали между собой со средней силой ($r = 0,51$) (табл. 3)

Слабая корреляция скорости роста сгустка от концентрации факторов, по нашему мнению, указывает на то, что варфарин действует преимущественно на фазу активации свертывания, но не на фазу распространения роста сгустка. Принимая во внимание изложенное, с целью всестороннего контроля состояния системы гемостаза в постоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах существенной является дополнительная оценка процесса тромбообразования в фазу роста сгустка (рис. 3).

Важно, что между собой факторы свертывания крови коррелируют слабо за исключением пары: фактор II — фактор X, изложенное свидетельствует о выраженном индивидуальном ответе больных на лечение варфарином и необходимости мониторинга состояния гемостаза не по отдельным факторам свертывания, а с

coagulation, but not on the phase of the bunch spread. Therefore, in order to control the state of the hemostatic system in the postoperative period after cardiosurgical interventions, it is important to evaluate additionally the process of thrombosis in the growth phase of the clot (Fig. 3).

It is important that the concentrations of coagulation factors correlate very poorly except the pair of factor II, factor X, which indicate individual responses of patients to warfarin therapy and the need for monitoring of hemostasis state not only by individual coagulation tests, but using laboratory methods — «global» coagulation tests. The individuality of the patient response dictates the need for complex use of «local» and «global» methods of clinical assessment of the status of the hemostasis system.

Conclusion

Our study has shown that routine laboratory tests have significant limitations in early diagnosis of disturbances in the haemostatic system. For the prevention of complications in patients upon cardiac surgery, who starts warfarin therapy, comprehensive laboratory monitoring is needed, including the use of «local» and «system» methods, clinical and laboratory evaluation of changes in the hemostasis system.

использованием лабораторных методов — глобальных коагулологических тестов. Таким образом мониторинг индивидуальности ответа больных диктует необходимость комплексного использования «локальных» и «глобальных» методов клинической оценки состояния системы гемостаза.

Заклучение

Рутинные лабораторные методы имеют существенные ограничения в ранней диагностике нарушений в системе гемостаза. С целью профилактики осложнений у

больных кардиохирургического профиля, находящихся в периоде подбора дозы варфарина, целесообразен комплексный лабораторный мониторинг, включающий применение «локальных» и «системных» методов клинико-лабораторной оценки изменений в системе гемостаза.

Литература

1. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., Гасанов Н.А., Кукес В.Г. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (2): 59–68.
2. Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова Ю.И. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 1 (57): 36–40.
3. Крощева Е.С. Актуальные вопросы терапии варфарином для практикующих врачей. *РМЖ. Кардиология*. 2012; 20 (14): 686–692.
4. Крощева Е.С., Панченко Е.П. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей. *РМЖ. Кардиология*. 2009; 17 (8): 507–513.
5. Shuaib W., Iftikhar H., Alweis R., Shahid H. Warfarin therapy: survey of patients' knowledge of their drug regimen. *Malays. J. Med. Sci.* 2014; 21 (4): 37–41. PMID: 25977620
6. Wu L., Chang Q., Wang T., Zhang Z., Lou Y. Clinical observation of post-operative warfarin anticoagulation in 300 patients undergoing mitral valve replacement with a carbomedics mechanical valve. *Heart Surg. Forum*. 2015; 18 (2): E063–E066. <http://dx.doi.org/10.1532/hsf.1241>. PMID: 25924034
7. Entezari-Maleki T., Dousti S., Hamishehkar H., Gholami K. A systematic review on comparing two common models for management of warfarin therapy. Pharmacist-led service versus usual medical care. *J. Clin. Pharmacol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.576>. PMID: 26100092
8. Maxwell W.D., Shrader S.P., Moore K.G., Lu Z.K., White S.F. Survey of pharmacists' subtherapeutic INR management and anticoagulation bridging practices. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12300>. PMID: 26086075
9. Hawes E.M., Viera A.J. Anticoagulation: choosing the optimal anticoagulant. *FP Essent.* 2014; 422: 18–23. PMID: 25033002
10. Macedo A.F., Bell J., McCarron C., Conroy R., Richardson J., Scowcroft A., Sunderland T., Rotheram N. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.007>. PMID: 26073321
11. Chou A.Y., Mancini G.B. Warfarin monotherapy in atrial fibrillation patients with stable coronary disease one year after myocardial infarction/stent: two birds with one stone? *Can. J. Cardiol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.007>. PMID: 26111669
12. Cai J., Preblich R., Zhang Q., Kwong W.J. Utilization of parenteral anticoagulants and warfarin: impact on the risk of venous thromboembolism recurrence in the outpatient setting. *Am. Health Drug Benefits*. 2014; 7 (8): 444–451. PMID: 25558306
13. Jung K.H., Yu K.H., Kim Y.D., Park J.M., Hong K.S., Rha J.H., Kwon S.U., Bae H.J., Heo J.H., Lee B.C., Yoon B.W. Antithrombotic management of patients with nonvalvular atrial fibrillation and ischemic stroke or transient ischemic attack: executive summary of the Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke. *J. Stroke*. 2015; 17 (2): 210–215. <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.210>. PMID: 26060808
14. Синауридзе Е.И., Пантелеев М.А., Бутылин А.А., Мельник К.С., Румянцев А.Г., Атауллаханов Ф.И. Новые подходы к антикоагулянтной терапии. *Современные медицинские технологии*. 2012; 9: 40–43.
15. Вавилова Т.В., Белявская О.О., Крупоткина И.Г., Мнускина М.М. Возможности портативных экспресс-коагулометров в контроле терапии варфарином. *Лабораторная диагностика*. 2015; 5: 2–4.
16. Панченко Е.П., Крощева Е.С. Рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. М.; 2009.
17. Christensen T.D. Self-management of oral anticoagulation therapy: methodological and clinical aspects. *Dan. Med. Bull.* 2011; 58 (5): B4284. PMID: 21535992
18. Roberts H.R., Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of thrombin generation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32 (Suppl 1): 32–38. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-939552>. PMID: 16673264
19. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома. *Справоч-*

References

1. Sychev D.A., Antonov I.M., Zagrebina S.V., Gasanov N.A., Kukes V.G. Algorithm of doзированиya varfarina, osnovannyye na rezultatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: realnaya vozmozhnost optimizatsii farmakoterapii. [Warfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy]. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2007; 3 (2): 59–68. [In Russ.]
2. Khruslov M.V., Lobachev V.I., Ukhanova Yu.I. Effektivnost tsentralizovannogo monitoringa mezhdunarodnogo normalizovannogo otnosheniya pri lechenii varfarinom. [Effectiveness for centralized monitoring of international normalized ratio at warfarin therapy]. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2014; 1 (57): 36–40. [In Russ.]
3. Kropacheva E.S. Aktualnye voprosy terapii varfarinom dlya praktikuyushchikh vrachei. [Topical warfarin therapy problems for the practitioner]. *RMZh. Kardiologiya*. 2012; 20 (14): 686–692. [In Russ.]
4. Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Osnovy terapii antagonistami vitamina K dlya praktikuyushchikh vrachei. [The mainstay of treatment with vitamin K antagonists for the practitioner]. *RMZh. Kardiologiya*. 2009; 17 (8): 507–513. [In Russ.]
5. Shuaib W., Iftikhar H., Alweis R., Shahid H. Warfarin therapy: survey of patients' knowledge of their drug regimen. *Malays. J. Med. Sci.* 2014; 21 (4): 37–41. PMID: 25977620
6. Wu L., Chang Q., Wang T., Zhang Z., Lou Y. Clinical observation of post-operative warfarin anticoagulation in 300 patients undergoing mitral valve replacement with a carbomedics mechanical valve. *Heart Surg. Forum*. 2015; 18 (2): E063–E066. <http://dx.doi.org/10.1532/hsf.1241>. PMID: 25924034
7. Entezari-Maleki T., Dousti S., Hamishehkar H., Gholami K. A systematic review on comparing two common models for management of warfarin therapy. Pharmacist-led service versus usual medical care. *J. Clin. Pharmacol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.576>. PMID: 26100092
8. Maxwell W.D., Shrader S.P., Moore K.G., Lu Z.K., White S.F. Survey of pharmacists' subtherapeutic INR management and anticoagulation bridging practices. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12300>. PMID: 26086075
9. Hawes E.M., Viera A.J. Anticoagulation: choosing the optimal anticoagulant. *FP Essent.* 2014; 422: 18–23. PMID: 25033002
10. Macedo A.F., Bell J., McCarron C., Conroy R., Richardson J., Scowcroft A., Sunderland T., Rotheram N. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.007>. PMID: 26073321
11. Chou A.Y., Mancini G.B. Warfarin monotherapy in atrial fibrillation patients with stable coronary disease one year after myocardial infarction/stent: two birds with one stone? *Can. J. Cardiol.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.007>. PMID: 26111669
12. Cai J., Preblich R., Zhang Q., Kwong W.J. Utilization of parenteral anticoagulants and warfarin: impact on the risk of venous thromboembolism recurrence in the outpatient setting. *Am. Health Drug Benefits*. 2014; 7 (8): 444–451. PMID: 25558306
13. Jung K.H., Yu K.H., Kim Y.D., Park J.M., Hong K.S., Rha J.H., Kwon S.U., Bae H.J., Heo J.H., Lee B.C., Yoon B.W. Antithrombotic management of patients with nonvalvular atrial fibrillation and ischemic stroke or transient ischemic attack: executive summary of the Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke. *J. Stroke*. 2015; 17 (2): 210–215. <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.210>. PMID: 26060808
14. Sinauridze E.I., Panteliev M.A., Butylin A.A., Melnik K.S., Rumyantsev A.G., Ataulkhanov F.I. Noveye podkhody k antikoagulyantnoi terapii. [New approaches to anticoagulant therapy]. *Sovremennye Meditsinskie Tekhnologii*. 2012; 9: 40–43. [In Russ.]
15. Vavilova T.V., Belyavskaya O.O., Krupotkina I.G., Mnutkina M.M. Vozmozhnosti portativnykh ekspress-koagulyantnoy terapii varfarinom. [Capacities of rapid portable coagulometers to monitor warfarin therapy]. *Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 5: 2–4. [In Russ.]
16. Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Rekomendatsii po antitromboticheskoy terapii u bolnykh so stabilnyimi proyavleniyami ateroskleroza. [Recommendations for antithrombotic therapy in patients with persistent manifestations of atherosclerosis]. Institut Klinicheskoy Kardiologii Imeni A.L.Myasnikova FGU RKNPK Rosmedtekhologii. Moscow; 2009. [In Russ.]

- ник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2012; 12: 27–34.
20. Пантелеев М.А., Котова Я.Н., Токарев А.А., Атауллаханов Ф.И. Механизмы регуляции свертывания крови. *Тер. архив.* 2008; 80 (7): 88–91. PMID: 18763608
 21. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Пространственная динамика свертывания крови. *Рос. хим. журнал.* 2007; 51 (1): 45–50.
 22. Romney G., Glick M. An updated concept of coagulation with clinical implications. *J. Am. Dent. Assoc.* 2009; 140 (5): 567–574. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0227>. PMID: 19411526
 23. Wajima T., Isbister G.K., Duffull S.B. A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86 (3): 290–298. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.87>. PMID: 19516255
 24. Любосhevский П.А., Забусов А.В., Артамонова Н.И. Влияние области операции и метода анестезии на нарушения гемостаза. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (4): 13–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-13>
 25. Никифоров Ю.В., Чернышева Г.Г., Молчанова Л.В. Оценка гемостаза больных ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (4): 5–8. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-5>
 17. Christensen T.D. Self-management of oral anticoagulation therapy: methodological and clinical aspects. *Dan. Med. Bull.* 2011; 58 (5): B4284. PMID: 21535992
 18. Roberts H.R., Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of thrombin generation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32 (Suppl 1): 32–38. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-939552>. PMID: 16673264
 19. Serebriiisky I.I. «Globalnye» i «lokalnye» testy sistemy gemostaza v diagnostike giperkoagulyatsionnogo sindroma. [«Global» and «local» hemostasis tests in the diagnosis of hypercoagulation syndrome]. *Spravochnik Zaveduyushchego Kliniko-diagnosticheskoi Laboratorii.* 2012; 12: 27–34. [In Russ.]
 20. Panteleyev M.A., Kotova Ya.N., Tokarev A.A., Ataulakhanov F.I. Mekhanizmy regulyatsii svertyvaniya krovi. [Blood coagulation: mechanisms of regulation]. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2008; 80 (7): 88–91. PMID: 18763608 [In Russ.]
 21. Butylin A.A., Panteleyev M.A., Ataulakhanov F.I. Prostranstvennaya dinamika svertyvaniya krovi. [The spatial dynamics of blood coagulation]. *Rossiisky Khimichesky Zhurnal* 2007; 51 (1): 45–50. [In Russ.]
 22. Romney G., Glick M. An updated concept of coagulation with clinical implications. *J. Am. Dent. Assoc.* 2009; 140 (5): 567–574. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0227>. PMID: 19411526
 23. Wajima T., Isbister G.K., Duffull S.B. A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 86 (3): 290–298. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.87>. PMID: 19516255
 24. Lyuboshevsky P.A., Zabusov A.V., Artamonova N.I. Vliyanie oblasti operatsii i metoda anestezii na narusheniya gemostaza. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Impact of a surgical site and an anesthetic method on hemostatic disorders. *General Reanimatology.*] 2009; 5 (4): 13–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-13>. [In Russ.]
 25. Nikifirov Yu.V., Chernysheva G.G., Molchanova L.V. Otsenka gemostaza bolnykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa pri khirurgicheskoi revaskulyarizatsii miokarda. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Evaluation of hemostasis in patients with coronary heart disease during surgical myocardial revascularization. *General Reanimatology.*] 2009; 5 (4): 5–8. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-5>. [In Russ.]

Поступила 02.05.2015

Submitted 02.05.2015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УГЛЕРОДНОГО ФОРМОВАННОГО СОРБЕНТА ВНИИТУ-1 В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. Т. Долгих¹, Л. Г. Пьянова², С. В. Баринов¹, В. А. Лихолобов²,
Т. И. Долгих¹, Е. И. Рябчикова³, Д. В. Корнеев⁴

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, д.12

² Институт проблем переработки углеводов СО РАН, Омск, Россия
Россия, 644040, Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Россия, 630000, Новосибирск, проспект Лаврентьева, д. 8

⁴ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, Россия
Россия, 630559, р. п. Кольцово, Новосибирский район, Новосибирская область

Efficacy of the Molded Carbon Sorbent VNIITU-1 Used in Obstetric Practice

V. T. Dolgikh¹, L. G. Pyanova², S. V. Barinov¹, V. A. Likholobov²,
T. I. Dolgikh¹, E. I. Ryabchikova³, D. V. Korneev⁴

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

² Institute of Carbon Processing Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Omsk, Russia
54, Neftezavodskaya St., Omsk 644040, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russia
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630000, Russia
8, Lavrentyev Prospect, Novosibirsk 630000, Russia

⁴ Vector State Research Center of Virology and Biotechnology, Novosibirsk Region, Russia
Koltsovo, Novosibirsk District, Novosibirsk Region 630559, Russia

Цель – разработать технологию получения формованного сорбента ВНИИТУ-1, исследовать его физико-химические и медико-биологические свойства и оценить эффективности использования для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве. **Материалы и методы.** Создан формованный сорбент ВНИИТУ-1 из углеродного пористого материала, полученного на основе нанодисперсного углерода путем смешения со связующим веществом, экструзией смеси, сушкой экструдата в инертной среде, термообработкой и активацией водяным паром, с последующей отмывкой в дистиллированной воде и сушкой (ТУ 9398-043-71069834-2013). Формованный сорбент ВНИИТУ-1 апирогенен, не токсичен (заключение по результатам токсикологических испытаний № 1998.013.Р от 14.08.2013 г., заключение об оценке результатов технических испытаний № 12.404 ОРТИ/2013 от 26.08.2013 г.), предназначен для однократного применения, стерилен, помещен в капроновый сетчатый контейнер с нитью для последующего удаления и используется для лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у родильниц инфекционного риска – острого неспецифического послеродового эндометрита. Обследовано и пролечено 52 родильницы высокого инфекционного риска, которые были разделены на 2 группы: основная ($n=37$) и группа сравнения ($n=15$). Родильницам основной группы в полость матки в послеродовом периоде для профилактики инфекционных осложнений вводился гемосорбент ВНИИТУ-1 в виде пористого углеродного аппликатора одновременно с проведением традиционной антибиотикотерапии. Родильницы группы сравнения получали только традиционную антибактериальную профилактику. В аспирате из полости матки определяли содержание ПЛ-1 β и ПЛ-6, его микробный профиль и характер роста микроорганизмов на питательных средах. Обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «СТАТИСТИКА-6.1» и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». Использованы методы описательной и вариационной статистики. Данные представлены как Me (LQ; HQ), сравнение двух зависимых переменных (до и после лечения) проводили с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. **Результаты.** Установлено, что формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 обладает выраженными антибактериальными свойствами по отношению к *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.galactiae*. Исследование смывов с поверхности сорбента после его извлечения из полости матки с помощью просвечивающего электронного микроскопа выявило клетки слущенного эпителия, лейкоциты, макрофаги и микроорганизмы, что обуславливает способность сорбента элиминировать не только растворимые токсины, но и микроорганизмы, а также разрушающиеся клеточные элементы. **Заключение.** Предложенный способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИ-

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. **Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1, антибактериальные свойства сорбента, провоспалительные цитокины.

Objective: to develop a technology for obtaining the molded sorbent VNIITU-1, to study its physicochemical and biomedical properties, and to evaluate its efficacy in preventing and treating pyoinflammatory complications in obstetrics. **Materials and methods.** The molded sorbent VNIITU-1 was designed from the carbon porous material based on nanodispersed carbon by mixing with a vehicle, extruding the mixture, drying the extrudate in an inert atmosphere, thermally treating and activating by steam, followed by washing with distilled water and drying (TU 9398-043-71069834-2013). The molded sorbent VNIITU-1 is apyrogenic and nontoxic (Toxicity Study Conclusion No. 1998.013.P dated 14.08.2013; Engineering Testing Assessment No. 12.404 ORTI/2013 dated 26.08.2013), it is destined for single administration, sterile, placed in a removable thread capron mesh container, and used to treat and prevent pyoseptic complications in puerperas at risk for infection, such as acute nonspecific postpartum endometritis. A total of 52 puerperas were examined and treated. They had been divided into 2 groups: a study group ($n=37$) and a comparison group ($n=15$). In the study group, the hemosorbent VNIITU-1 as a porous carbon applicator was postpartum inserted into the uterine cavity, by concurrently performing traditional antibiotic therapy to prevent infectious complications. The comparison group received only traditional antibiotic therapy. The uterine cavity aspirate was examined for IL-1 β and IL-6 levels, its microbial profile, and microbial growth patterns in culture media. The data were processed using a package of applied STATISTICA-6.1 programs and standard mathematical tables in Microsoft Excel. Descriptive and variation statistical methods were applied. The data were presented as Me [low quartile-high quartile (LQ-HQ)]; two pre- and posttreatment dependent variables were compared using the Wilcoxon and Mann-Whitney tests. **Results.** The molded carbon sorbent VNIITU-1 was found to have pronounced antibacterial activity against *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli* and *S.agalactiae*. Examination of lavages from the surface of the sorbent after its removal from the uterine cavity, by using a transmission electron microscope, revealed cast-off epithelial cells, leukocytes, macrophages, and microorganisms, which determines the capacity of the sorbent to eliminate not only soluble toxins, but also microorganisms and disintegrating cell elements. **Conclusion.** The proposed procedure to prevent postpartum endometritis in puerperas at risk for infection via insertion of the porous carbon applicator VNIITU-1 into the uterine cavity is more effective than the traditional approach and it can improve treatment results, by completely eliminating pathogens from the uterus and by reducing the level of local proinflammatory cytokines. **Key words:** postpartum endometritis, molded carbon sorbent VNIITU-1, antibacterial properties, proinflammatory cytokines.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-60-71

Введение

Послеродовой эндометрит (ПЭ) является одной из причин развития генерализованных форм инфекционного процесса, обуславливающих материнскую смертность [1, 2]. У женщин с высоким риском развития инфекций число случаев ПЭ после самостоятельных родов достигает 25%, а после кесарева сечения — 80%. Широкое применение антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии не решает проблему септических осложнений пуэрперии: частота развития ПЭ в настоящее время не снижается [3–5]. Это обусловлено негативным влиянием широкого применения антибиотиков и антибактериальных препаратов, влияющих на микробиоценоз организма и приводящих к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Очевидно, разработка новых подходов и препаратов для лечения и профилактики ПЭ, отличающихся по механизму действия от антибиотиков и обладающих высокой антимикробной активностью, является актуальной задачей.

В настоящее время одним из приоритетных направлений медицины является сорбционная терапия, в частности аппликационная сорбция [6, 7]. Особый интерес представляют собой углеродные сорбенты, обладающие высокой биосовместимостью углерода, а также наличием у них развитой структуры с регулируемыми размерами пор, что обуславливает их высокую адсорбционную способность по отношению к токсичным веществам [8]. В Институте проблем переработки углеводородов СО РАН разработана концепция матричного

Introduction

Postpartum endometritis (PE) is one of the causes of the generalized infection stipulating the maternal mortality [1, 2]. In women with a high risk of infection the PE incidence is reached 25% after the vaginal delivery and 80% after cesarean section. The use of antibiotic prophylaxis and therapy does not solve the problem of septic complications: incidence of PE is not reduced [3–5]. This is due to the negative impact of antibiotics and antibacterial drugs effecting body microbiocenosis and leading to the emergence of antibiotic-resistant strains. Evidently, the development of new approaches and drugs for PE treatment and prevention that are differed from antibiotics by mechanism of action and provided high antimicrobial activity is an urgent task.

Currently, sorption therapy is one of the priorities in medicine, in particular, application-sorption therapy [6, 7]. Carbon sorbents are a subject of a special interest having high carbon biocompatibility and well-developed structure with a pore-controlled sizes stipulating their high adsorption capacity towards the toxic substances [8]. The concept of matrix synthesis of carbon-carbon materials based on pyrolytic black carbon granule compaction followed by steam-gas treatment was developed at the Institute of Hydrocarbons Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. The external surface of the carbon-carbon materials was covered by pyrolytic carbon, which is chemically inert, non-toxic and biocompatible. These properties became crucial for producing of granulated carbon sorbents for medicine. Nowadays, sterile

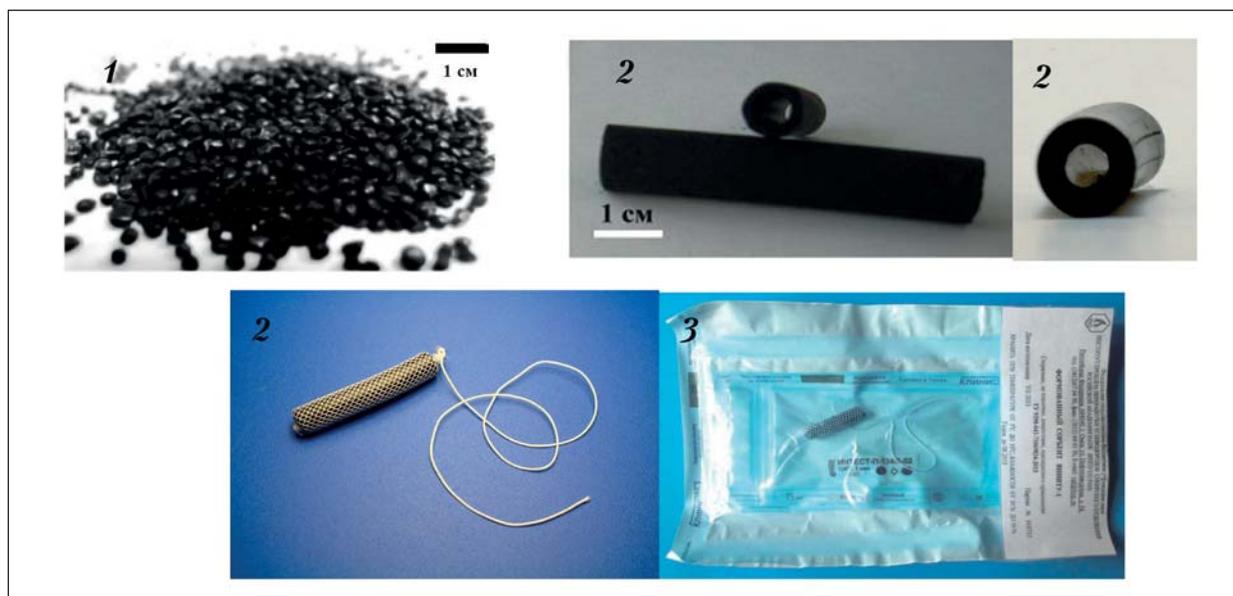


Рис. 1. Образцы гранулированного углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1.

Fig. 1. Samples of granulated carbon hemosorbent VNIITU-1.

Note (примечание): 1 – molded sorbent VNIITU-1 – формованный сорбент ВНИИТУ-1; 2 – appearance without packaging – внешний вид без упаковки; 3 – in a sterile package – в стерильной форме.

синтеза углерод-углеродных материалов, основанная на пиролитическом уплотнении гранул технического углерода с дальнейшей парогазовой обработкой. Внешняя поверхность углерод-углеродных материалов данного типа покрыта пироуглеродом, который является химически инертным, нетоксичным и биосовместимым материалом. Эти свойства пироуглерода определили создание гранулированных углеродных сорбентов для медицины. В настоящее время в Институте проблем переработки углеводов СО РАН разработан и широко используется стерильный углеродный гемосорбент ВНИИТУ-1 в физиологическом растворе [9, 10]. В акушерской и гинекологической практике используют сорбенты в виде гранул, которые помещают в мембранные контейнеры, в частности ВНИИТУ-1 (патент РФ № 2516878 от 09.04.2013).

Цель исследования – разработать технологию получения формованного сорбента ВНИИТУ-1, исследовать его физико-химические и медико-биологические свойства и оценить эффективности использования для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве.

Материал и методы

На первом этапе был создан формованный сорбент ВНИИТУ-1 из углеродного пористого материала, полученного на основе нанодисперсного углерода путем смешения со связующим веществом, экструзией смеси, сушкой экструдата в инертной среде, термообработкой и активацией водяным паром, с последующей отмывкой в дистиллированной воде и сушкой (ТУ 9398-043-71069834-2013) [11]. Формованный углеродный сорбент – цилиндры черного цвета диаметром 8–10 мм с внутренним каналом 3–4 мм, длиной от 40 до 65 мм (рис. 1). Сорбент обладает развитой мезопористой структурой с удельной площадью поверхности по адсорбции азота 220–320 м²/г, массовая доля золы не более 0,3%, массовая

carbon hemosorbent VNIITU-1 in saline solution elaborated at the Institute of Hydrocarbon Processing has been widely used [9, 10]. The granulated sorbent, in particular VNIITU-1 placed in the special membrane containers (Patent RF № 2516878 dated 09.04.2013), is successfully exploited in obstetric and gynecological practice.

Objective: To develop the technology for producing a molded sorbent VNIITU-1, investigate its physicochemical and biomedical properties and evaluate the efficacy of its application for prevention and treatment of pyoinflammatory complications in obstetrics.

Materials and Methods

Molded sorbent VNIITU-1 was made of the porous carbon material derived from nano-dispersed carbon by blending with an adhesive agent, mixture extruding, inert extrudate drying, heat treatment and steam activation followed by washing in distilled water and drying (TU 9398-043 -71069834-2013) [11]. Molded sorbent VNIITU-1 is the black cylinders in Ø8–10 mm with the internal channel Ø3–4 mm, and 40–65 mm length (Fig. 1). The sorbent has a developed meso-porous structure with a specific surface area by nitrogen adsorption 220–320 м²/g, ash concentration is not more than 0.3%, mass fraction of total sulfur content is not exceeded 0.3%, the crushing strength is not less than 20 kgf/cm², pH 6.0–8.0. Sorbent is sterile, autoclaved at T134°C under the pressure of 2 atm. for 45 min.

Molded sorbent VNIITU-1 is pyrogen-free and non-toxic (as per conclusion on the results of toxicological tests № 1998.013.P dated 08/14/2013; and as per conclusion on the results of technical tests № 12.404 ORTI / 2013 dated 08/26/2013) for single use only, sterile, packed in a nylon mesh container with a thread for its further removal and is used for the treatment and prevention of septic complications in new mothers under the risk of acute non-specific postpartum endometritis.

The morphology and topography of the carbon sorbent surface was investigated by scanning electron microscopy using JSM-6460LV «JEOL» electron microscope; a method of low-temperature nitrogen adsorption was implemented to study the sorbent

доля общей серы не более 0,3%, прочность на раздавливание не менее 20 кгс/см², рН 6,0–8,0. Сорбент стерилен, подвергнут паровой стерилизации при 134°C и давлении 2 атм. в течение 45 мин.

Формованный сорбент ВНИИТУ-1 апирогенен, нетоксичен (заключение по результатам токсикологических испытаний № 1998.013.Р от 14.08.2013 г., заключение об оценке результатов технических испытаний № 12.404 ОРТИ/2013 от 26.08.2013 г.), предназначен для однократного применения, стерилен, помещен в капроновый сетчатый контейнер с нитью и используется для лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у родильниц инфекционного риска — остро го неспецифического послеродового эндометрита.

Морфологию и рельеф поверхности углеродного сорбента исследовали методом растровой электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа JSM-6460LV «JEOL», для изучения его текстурных характеристик применяли метод низкотемпературной адсорбции азота. Изотермы адсорбции-десорбции азота (Тадс.=77,4К) получали на приборе Gemini-2380 «Micromeritics». Рентгеновским микроанализом изучен элементный состав сорбента на его определенных участках, используя электронный микроскоп JSM-6460LV «JEOL». Качественный состав функциональных групп образца определяли инфракрасной спектроскопией. ИК-спектры пропускания регистрировали на спектрометре NICOLET-5700 «Thermo Fisher Scientific». Представленные спектры обрабатывали в программном пакете «ORIGIN» для коррекции базовой линии и сглаживания фоновых флуктуаций.

Микробиологические испытания «in vitro» по оценке антибактериальных свойств углеродного сорбента по отношению к патогенной микрофлоре проводили в ЦНИЛ Омского государственного медицинского университета, согласно разработанной методике [12]. В качестве условно-патогенной и патогенной микрофлоры были выбраны следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, а также смесь культур 1 (*S.aureus* и *E.coli*) и смесь культур 2 (*S.aureus* и *P.aeruginosa*). Выбранные культуры — клинические штаммы, выделенные от больных. Идентификацию бактерий проводили с помощью тест-систем производства PLIVA — Lachema Diagnostica (Чехия) и компьютерной программы «МИКРОБ Автомат». Предварительно тест-микроорганизмы исследовали на чувствительность к современным антибиотикам.

В исследование включено 52 родильницы высокого инфекционного риска, которые были разделены на 2 группы: основную ($n=37$) и группу сравнения ($n=15$). Родильницам основной группы в полость матки в послеродовом периоде для профилактики инфекционных осложнений вводили гемосорбент ВНИИТУ-1 в виде пористого углеродного аппликатора (одна из фаз клинического испытания) одновременно с традиционной антибиотикотерапией. Родильницы группы сравнения получали только традиционную антибактериальную профилактику.

Внутриматочное применение «Формованного сорбента ВНИИТУ-1» в качестве местного аппликационного средства одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол заседания №51 от 10.10.12 г.). Санацию полости матки у родильниц с инфекционным риском осуществляли путем помещения в нее формованного сорбента ВНИИТУ-1 в капроновом контейнере с прикрепленной нитью для последующего извлечения через 24 часа (помещая контейнер однократно, дважды или трижды до полного отсутствия роста патогенной микрофлоры).

Далее проводили микробиологический анализ аспирата из полости матки, взятого в стерильных условиях, в лаборатории Омской областной клинической больницы на микрофлору. Забор материала осуществляли в асептических условиях, используя стерильные проводники в виде силиконовой трубки, исключающие возможность загрязнения пробы вагиналь-

textural characteristics. Nitrogen adsorption-desorption isotherms (Тадс.=77.4К) was obtained by means of Gemini-2380 «Micromeritics». Sorbent element composition at its definite sites was explored by X-ray microanalysis using JSM-6460LV «JEOL» electron microscope. The qualitative composition of the sample functional groups was determined by infrared spectroscopy. IR-transmission spectra were recorded by NICOLET-5700 «Thermo Fisher Scientific» spectrometer. The spectra obtained were treated by software package «ORIGIN» for baseline correction and background fluctuation smoothing.

Microbiological tests «in vitro» for assessment of carbon sorbent antibacterial properties towards to the pathogenic microflora were carried out in Central Research Laboratory of the Omsk State Medical University according to the developed technique [12]. As opportunistic and pathogenic microorganisms the following microorganisms were selected: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, as well as the mixture of cultures 1 (*S.aureus* and *E.coli*) and the mixture of cultures 2 (*S.aureus* and *P.aeruginosa*). The cultures selected were the clinical strains isolated from the patients. The bacteria identification was performed by applying the test systems PLIVA — Lachema Diagnostica (the Czech Republic) and a computer program «MICROB Avtomat». Pre-test microorganisms were examined for sensitivity to modern antibiotics.

Fifty two puerperants with high infectious risk divided into 2 groups were examined and treated: a main group ($n=37$) and a comparison (control) group ($n=15$). VNIITU-1, as a porous carbon applicator, combined with a convenient antibiotic therapy was inserted into the uterine cavity in postpartum period to prevent the infectious complications in patients in group I (this study represents one of the phases of clinical trials). Patients from the comparison group were treated by traditional antibacterial preventive therapy only.

Intrauterine usage of «molded sorbent VNIITU-1» as an applicator was approved by the Ethics Committee of the Omsk State Medical University (Protocol № 51 dated 10/10/12). Sanation of the uterine cavity in postpartum women under a risk of infection was carried out by intrauterine insertion of a molded sorbent VNIITU-1 in a nylon container with a thread for further removal in 24 hours (placing the container once, twice or three times till a full stop of pathogenic microflora growth).

The microbiological analysis of the intrauterine aspirate was carried out in the laboratory of the Omsk Regional Clinical Hospital. The sampling was performed in aseptic conditions using sterile silicone guides to avoid the possibility of sample contamination by cervical and vaginal microflora. Bacteria identification was performed with the aid of test systems and computer program «MICROB Avtomat». The levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β ; IL-6) were determined in the aspirate before sorption and after preventive therapy by ELISA exploiting «Multiscan EX» photometer and Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 kits (LLC «Protein contour», Saint-Petersburg).

Sorbent surface investigation by atomic force microscopy (AFM) was performed by Solver P47Bio («NT-MDT», Russia) in the tapping mode. NSG 30 («NT-MDT», Russia) probes with the tip radius of 10 nm were applied. Immediately after removal from the uterus the sorbent was placed into 10% formalin phosphate solution, pH 7.2–7.4. All reagents were from «Sigma» (USA). Before studies the sorbent was air-dried at the ambient conditions and subjected to mechanical destruction, and then the fragments were fixed on the glass slide surface using cyanoacrylate cement. These studies were performed at the National Research Center for Virology and Biotechnology «Vector».

Samples for investigation using TEM with high resolution were a suspension obtained by flushing the aspirate from the carbon sorbent surface. The suspension was precipitated by centrifugation for 5 min. at 3000 r/min. The precipitate was fixed with 4% paraformaldehyde, contrasted by 1% osmic acid and dehydrated by the standard method. The samples were embed-

ной и цервикальной микрофлорой. Идентификацию бактерий проводили с помощью тест-систем и компьютерной программы «МИКРОБ Автомат». В аспирате больных до сорбции и после профилактики определялся уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β ; IL-6) методом иммуноферментного анализа на фотометре «Multiscan EX» с использованием наборов реагентов Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Исследование поверхности сорбента методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) проводили на приборе Solver P47Bio («NT-MDT», Россия) в полуконтактном режиме. Использовали зонды марки NSG 30 («NT-MDT», Россия), имеющие радиус острия 10 нм. Для исследования сорбент сразу после извлечения из полости матки переносили в 10% р-р формалина на фосфатном буферном растворе, pH 7,2–7,4. Использовали реактивы производства «Sigma» (США). Перед исследованиями сорбент высушивали на воздухе при комнатных условиях и подвергали механическому разрушению, после чего фиксировали полученные фрагменты на поверхности предметного стекла при помощи цианоакрилатного клея. Данные исследования проводили в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор».

Образцы для исследований методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения представляли собой суспензию, полученную путем смыва с углеродного сорбента, адсорбированного аспирата из полости матки. Суспензию осаждали путем центрифугирования в течение 5 мин. при 3000 об/мин. Осадок фиксировали 4% раствором параформальдегида и контрастировали 1% раствором осмиевой кислоты и обезжовивали стандартным методом. Образцы заключали в смесь эпон-аралдит, получали твердые блоки, с которых готовили ультратонкие срезы и изучали их в просвечивающем электронном микроскопе Jem 1400 «JEOL» (Япония). Фотосъемку производили с помощью камеры бокового ввода Veleta «SIS» (Германия). Данное исследование проведено в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Обработка данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA-6.1» и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». При анализе результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. Данные представлены как Me (LQ; HQ), где Me – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль. Сравнение двух зависимых переменных (до и после лечения) проводили с помощью критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Нулевой считали гипотезу о совпадении медианных значений двух независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На электронно-микроскопических снимках изображена поверхность углеродных сорбентов ВНИИТУ-1 гранулированного и формованного сорбентов (рис. 2). Видно, что поверхность формованного сорбента более сглажена по сравнению с гранулированной формой, что объясняется различной технологией изготовления материалов.

Анализ элементов на поверхности и в составе образцов показал, что сорбенты не различаются по распределению элементов на поверхности. Так, в образцах гранулированного гемосорбента ВНИИТУ-1 содержание углерода составило $96,85\pm 0,31\%$ (масс.), а кислорода – $3,18\pm 0,22\%$ (масс.). Для образцов формованного сорбента содержание углерода составило $96,85\pm 0,31\%$ (масс.), кислорода – $2,97\pm 0,08\%$ (масс.).

ded in epone-araldite mixture to obtain the solid blocks from which the ultra-thin sections were prepared and examined using the transmission electron microscope Jem 1400 «JEOL» (Japan). Images were acquired by the side camera Veleta «SIS» (Germany). The study was conducted at the Institute of Chemical Biology and Fundamental, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Data processing was carried out using «STATISTIKA-6.1» software and the standard mathematical tables «Microsoft Excel». The methods of descriptive and variation statistics were applied. Data were presented as Me (LQ; HQ), where Me – median, LQ is a low (25th) quartile, HQ is an upper (75th) quartile. Wilcoxon and Mann Whitney criteria were exploited to compare two dependent variables (before and after treatment). The hypothesis about the median values coincidence of two independent samples was considered as a zero hypothesis. The critical level of significance in statistical hypotheses test was $p=0.05$.

Results and Discussion

At the electron microscopic images the surface of carbon granulated and molded sorbents VNIITU 1 is demonstrated (Fig. 2). It is evident that the surface of the molded sorbent is smoother in comparison with the granulated form due to distinct technology for material manufacturing.

Analysis of the elements on the surface and in the composition of the samples showed that the sorbents do not differ in distribution of their surface elements. Thus, carbon content in granular hemosorbent VNIITU-1 was $96.85\pm 0.31\%$ (wt.), oxygen – $3.18\pm 0.22\%$ (wt.). For molded sorbent the carbon ratio was $96.85\pm 0.31\%$ (wt.), oxygen – $2.97\pm 0.08\%$ (wt.).

IR spectroscopic analysis revealed no significant differences in the composition of the functional groups on the surface between the granulated and molded sorbents (Fig. 3). IR spectra revealed fluctuation of absorption bands (a.b.), which is typical for C-O bonds in lactones and esters ($1200\text{--}1225\text{ cm}^{-1}$), as well as in phenolic and alcoholic structures ($1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$). C=C bonds in polyaromatic systems are clearly displayed in a.b. spectra ($1550\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$). C=O (1728 cm^{-1}) valent vibrations and a.b. at $970\text{--}995\text{ cm}^{-1}$ are additionally recorded in IR spectra. Recent a.b. may correspond to the out-of-plane deformation vibrations of C=C-H in the structural fragments RCH=HCR и RCH=HC-OR in transconfiguration. Low-intensity a.b. at 1445 and 1385 cm^{-1} are also observed, which may correspond to CO₃²⁻ ions arising in case of contact the sorbent surface with atmospheric oxygen.

According to the microbiological test «*in vitro*» results, the granulated and molded sorbents possess antibacterial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms. While studying the sorbent efficiency in respect to the test microorganisms, the following was found: firstly, a gradual descent in gram-positive bacteria growth *S.aureus* (after 6 hours of exposure) was observed during the contact with the mixture 1 (*E.coli* and *S.aureus*); secondly, a slight reduction of *P.aeruginosa* colonies growth after 6 hours of exposure was marked in contact with the mixture 2 (*P.aeruginosa* and *S.aureus*); and, thirdly, «a poor growth» of pathogens in mixtures 1 and 2 after 24 hours of exposure was recorded.

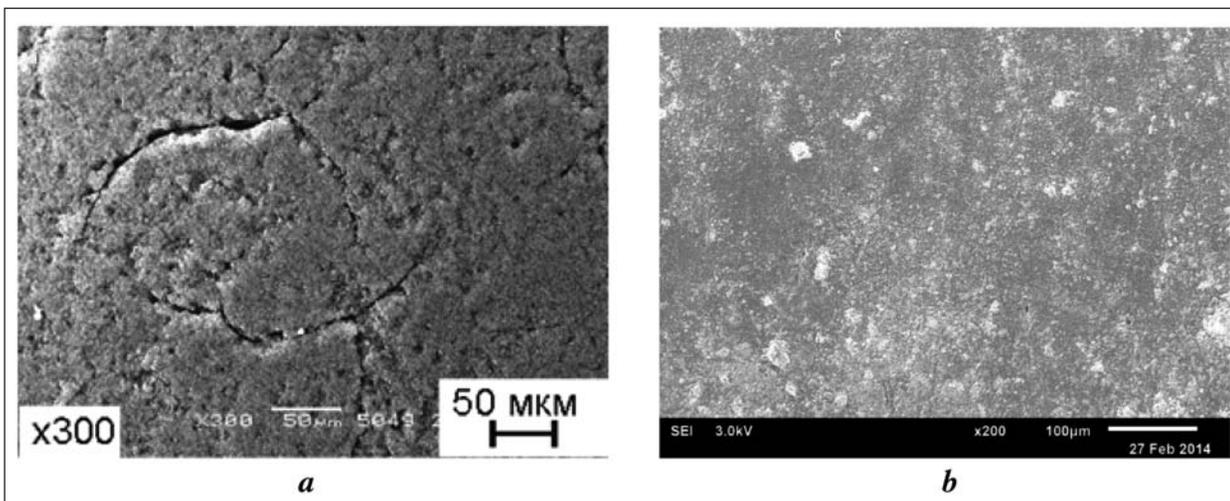


Рис. 2. Электронно-микроскопические изображения участков поверхности углеродного материала гранулированного сорбента ВНИИТУ-1 при увеличении 300 (а) и формованного сорбента ВНИИТУ-1 при увеличении 200 (б).

Fig. 2. Electron microscopic images of VNIITU-1 carbon granular sorbent surface in magnification $\times 300$ (a) and molded sorbent VNIITU-1 in magnification $\times 200$ (b).

ИК-спектроскопический анализ не выявил значимых различий в составе функциональных групп на поверхности между исследуемыми гранулированным и формованным сорбентами (рис. 3). В ИК-спектрах материалов проявляются колебания полос поглощения (п.п.), характерные для С-О связей в лактонах и эфирах (область $1200\text{--}1225\text{ см}^{-1}$), а также фенольных и спиртовых структурах (область $1000\text{--}1200\text{ см}^{-1}$). Отчетливо в спектрах проявляются п.п. связи С=C в полиароматических системах ($1550\text{--}1590\text{ см}^{-1}$). Дополнительно в ИК-спектрах регистрируются валентные колебания группы С=О (1728 см^{-1}) и п.п. при $970\text{--}995\text{ см}^{-1}$. Последние п.п. могут соответствовать внеплоскостным деформационным колебаниям связей С=C-H в структурных фрагментах RCH=HCR и RCH=HC-OR в транс-конфигурации. Также наблюдаются малоинтенсивные п.п. при 1445 и 1385 см^{-1} , которые могут соответствовать ионам CO_3^{2-} , возникающим при контакте поверхности сорбента с кислородом воздуха.

Согласно результатам микробиологических испытаний «*in vitro*», гранулированный и формованный сорбенты обладают антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При изучении эффективности сорбентов по отношению к тест-микроорганизмам установлено следующее: во-первых, при контакте со смесью культур 1 (*E.coli* и *S.aureus*) наблюдается постепенное снижение роста колоний грамположительных бактерий *S.aureus* (по истечении 6 часов после контакта); во-вторых, при контакте со смесью культур 2 (*P.aeruginosa* и *S.aureus*) отмечается небольшое снижение роста колоний для *P.aeruginosa* по истечении 6 часов после контакта; в-третьих, «скудный рост» патогенной микрофлоры для смесей культур 1 и 2 по истечении 24 часов после контакта.

При исследовании аспириатов из полости матки до начала профилактической терапии были выделены

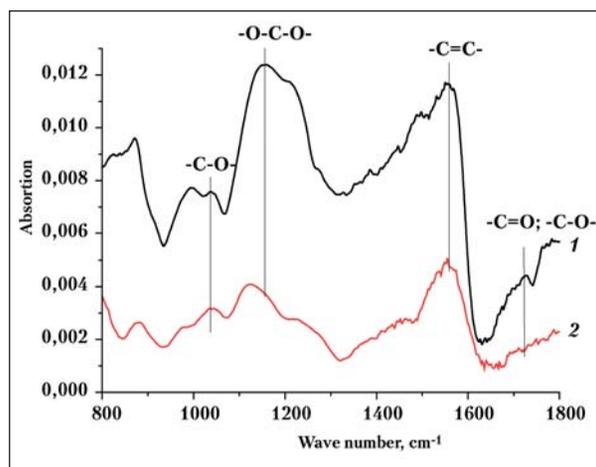


Рис. 3. ИК-спектры гранулированного образца (1) и формованного сорбента (2).

Fig. 3. IR spectra of granulated (1) and molded sorbents (2).
Note (примечание): absorption — поглощение; wave number, cm^{-1} — волновое число, cm^{-1} .

While investigation of aspirates from the uterus before starting the preventive therapy, the following pathogens have been identified: *Ureaplasma urealyticum* in 26.9% postpartum women, *Staphylococcus epidermidis* (a hemolytic strain sensitive to clindamycin, levofloxacin, moxifloxacin, sextafag, and staphylococcal bacteriophage) in 21.2% women, *Enterococcus faecalis* (sensitive to amoxicillin-clavulanate and levofloxacin) in 19.2% puerperants, *E.coli* in 17.3% patients, *Enterococcus faecium* in 9.6% women, *Candida albicans* in 7.7% postpartum women, and *Pseudomonas aeruginosae* in 3.8% patients.

In 86.5% cases a combination of microorganisms has been determined in the aspirate. The most frequent associations were: *Ureaplasma urealyticum* and *Enterococcus*, *Enterococcus* and *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *E.coli*. As per results of the first tests that revealed the massive

следующие возбудители: *Ureaplasma urealyticum* у 26,9% родильниц, *Staphylococcus epidermidis* (гемолитический штамм, чувствительный к клиндамицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, секстафагу, стафилококковому бактериофагу) у 21,2% родильниц, *Enterococcus faecalis* (чувствительный к амоксицилин-клавуланату и левофлоксацину) у 19,2% родильниц, *E.coli* у 17,3% родильниц, *Enterococcus faecium* у 9,6% родильниц, *Candida albicans* у 7,7% родильниц, *Pseudomonas aeruginosae* у 3,8% родильниц.

В 86,5% случаев в посевах аспирата из полости матки имелось сочетание нескольких микроорганизмов. Наиболее часто наблюдались ассоциации: *Ureaplasma urealyticum* и *Enterococcus*, *Enterococcus* и *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *E.coli*. По результатам первичных посевов, в соответствии с полученным заключением и выявлением массивного роста патогенной микрофлоры, родильницы обеих групп были отнесены в группу высокого инфекционного риска. Выявленные патогенные микроорганизмы, очевидно, могут быть причиной нарушения микробиоценоза матки и эндометрия и приводить к развитию агрессивных форм бактериальной инфекции вследствие наличия антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

После извлечения первого сорбента скудный рост микрофлоры на питательных средах был выявлен у 21,6% пациенток, у 43,2% выявлялся умеренный рост возбудителей и у 35,1% женщин сохранился массивный рост. После повторного введения пористого углеродного аппликатора в полость матки родильницам данной подгруппы в контроле посевов роста патогенной микрофлоры выявлено не было в 51,4% случаев, умеренный рост сохранялся у 40,5% женщин и скудный рост отмечен в 8,1%. После третьего извлечения сорбента, введенного в полость матки, у родильниц данной группы в контроле посевов рост патогенной микрофлоры отсутствовал в 100% случаев.

Профилактика и лечение гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний осложняется и тем, что накапливающиеся при воспалении в полости матки провоспалительные цитокины, а также токсины, выделяемые микроорганизмами, нарушают локальный гемостаз, снижают перфузию ткани и вызывают гипоксию ткани, затрудняя регенерацию и эпителизацию эндометрия. В связи с этим, определяли содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) в аспирате из полости матки. Забор материала проводился до начала и после завершения профилактической терапии. Полученные результаты представлены в таблице.

Цитокин IL-1 β за счет конститутивной экспрессии своих рецепторов очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующие в формировании локального воспалительного процесса, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и лейкоциты периферической крови [13]. IL-1 β стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, активирует фагоцитоз [14].

growth of pathogenic organisms women of both groups were considered as groups at a high risk of infection. The pathogens detected have apparently been a course of microbocenosis disturbance in the uterus and endometrium and led to the development of aggressive forms of bacterial infection due to the presence of antibiotic-resistant strains.

After removing the first sorbent from the uterus a poor microflora growth on the nutrient media was detected in 21.6% of patients, a moderate pathogen growth was registered in 43.2% women, and a massive growth was observed in 35.1% of women. After re-insertion of the porous carbon applicator into the uterus of women after childbirth, in this subgroup no growth of pathogenic organisms was identified in 51.4% of cases, moderate growth was maintained in 40.5% of women and poor growth was registered in 8.1% of cases. After the removing of third sorbent applicator in postpartum women from this group the growth of pathogenic microflora was absent in 100% cases.

Prevention and treatment of pyoinflammatory diseases during the postpartum period are complicated by the fact that proinflammatory cytokines are accumulated into the uterus together with toxins which are secreted by microorganisms; these changes alter local hemostasis, reduce tissue perfusion and cause tissue hypoxia hampering the regeneration and epithelialization of the endometrium. Thereby, the levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) were evaluated in aspirate from the uterus. Sampling was provided before and after the preventive therapy. The results of the study are presented in Table.

IL-1 β cytokine due to constitutive expression of its receptors rapidly activates almost all types of cells involved in developing local inflammatory process, including fibroblasts, endothelial, resident macrophages and peripheral blood leukocytes [13]. IL-1 β stimulates and regulates the inflammatory and immune processes, activates T- and B-lymphocytes, induces synthesis of acute phase proteins, and activates phagocytosis [14]. The level of IL-1 β cytokine, a main mediator of the local inflammatory process and acute phase response, was several times higher than the standard values before start-up of preventive treatment. During the traditional antibiotic therapy an average value of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β in aspirate of patients was slightly exceeded the original value. After preventive therapy with a molded sorbent VNIITU-1 its level in the aspirate of patients has dropped down by 2.3 times.

The level of IL-6 in aspirate after treatment with molded sorbent VNIITU-1 is significantly changed in contrast to the comparison group, which can be explained as follows. At the early stage of the pathological process IL-6 induces the proliferation of B-lymphocytes activated by bacterial antigens, intensifies the antibody synthesis and enhances the functional activity of killer T cells. Sorbent action reduces the pathogens amount and accelerates the recovery process of micro-bicenosis in the uterus and endometrium. In conventional therapy the efficacy of

**Влияние формованного сорбента ВНИИТУ-1 на содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 в аспирате из полости матки, Ме (QL; QH).
The impact of the molded sorbent VNIITU-1 on IL-1 β and IL-6 concentration in aspirate from the uterine cavity, ME (QL; QH).**

Parameter	Level of pro-inflammatory cytokine in aspirate, pg/ml			Statistics criteria (significance value, <i>P</i> -value)		
	Before the preventive therapy	Main group (n=37)	Comparison group (n=15)	Wilcoxon		Mann Whitney
				1	2	3
IL-1 β	205.3 (76.8; 333.8)	88.50 (16.1; 160.8)	247.1 (80.4; 259.9)	0.028*	0.105	0.012*
IL-6	367.7 (245.2; 492.2)	334.3 (223.2; 445.4)	362.33 (294.0; 528.1)	0.033*	0.087	0.067

Note (примечание): parameter – показатель; IL-1 β – интерлейкин 1 β ; IL-6 – интерлейкин-6; level of pro-inflammatory cytokine in aspirate, pg/ml – уровень провоспалительного цитокина в аспирате, пг/мл; Before the preventive therapy – до начала профилактической терапии; main group – основная группа; comparison group – группа сравнения; statistics criteria (significance value, *P*-value) – статистические критерии (уровень значимости, *p*-уровень); Wilcoxon – Вилкоксона; Mann Whitney – Манна-Уитни. * – statistically significant *P* value for compared parameters – статистически значимые *P* для сравниваемых параметров (criteria are significant at the level of statistical significance – критерии являются значимыми на уровне статистической значимости, *P*<0.05); 1 – before preventive therapy and after the third application of the sorbent – до профилактической терапии и после 3-го применения сорбента; 2 – before preventive therapy and after the 3rd intake of antibiotics – до профилактической терапии и после 3-го приема антибиотиков; 3 – the main group and the comparison group – основная группа и группа сравнения.

Уровень цитокина ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором местного воспалительного процесса и острофазового ответа на уровне организма, до проведения профилактического лечения в несколько раз превышал нормативные значения. При проведении традиционной антибиотикотерапии среднее значение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в аспирате пациенток несколько превысил исходное значение. После сеансов профилактической терапии с применением формованного сорбента ВНИИТУ-1 его уровень в аспирате больных уменьшился в 2,3 раза.

Уровень ИЛ-6 в аспирате после лечения с использованием формованного сорбента ВНИИТУ-1 значительно изменился в отличие от группы сравнения, что можно объяснить следующим образом. На ранней стадии патологического процесса ИЛ-6 активирует пролиферацию активированных бактериальным антигеном В-лимфоцитов, усиливает синтез антител и усиливает функциональную активность Т-киллеров. Действие сорбента уменьшает количество патогенных микроорганизмов и тем самым ускоряет процесс восстановления микробиотоза матки и эндометрия. При традиционной терапии малая эффективность применяемых препаратов связана с тем, что выявленные патогенные микроорганизмы – агрессивные формы бактериальной инфекции, среди которых были обнаружены антибиотикорезистентные штаммы бактерий.

Предложенный способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. Для понимания механизма действия сорбента было проведено исследование его поверхности после нахождения в полости матки больных мето-

using drugs is low due to the fact that the identified pathogens are aggressive forms of bacterial infection with the antibiotic-resistant strains.

The method proposed for prevention of postpartum endometritis in women at high risk of infection via intrauterine insertion of porous carbon applicator VNIITU-1 is more effective than the traditional approach since it improves the results of treatment by complete elimination of pathogens from the uterus and reduces the rate of local pro-inflammatory cytokines. To understand the mechanism of action the sorbent surface after withdrawal from the uterus was studied by atomic force microscopy. A layer of biomolecules covering the sorbent surface complicated the study making specific «blurring» of the surface relief in the images. The impact of this effect was minimized by means of optimum scan settings. Fig. 4 presents the images of sorbent surface samples removed from the uterine cavity. The data are presented in two-dimensional and three-dimensional formats. The surface images of 5×5 and 10×10 mm represent the most informative ones. In 2D image the relief height is marked by coloration (the scale is in the right of the image); in 3D format the height of the relief is shown on the vertical axis. The external surface relief of the sorbent rod has no differences from the surface internal channels topography of the square cross-section. The depth of relief is 0.2–0.5 μ m, the lateral dimensions of the overhangs are 0.4–1.2 μ m. Protruding elements shape is close to spherical. Small (diameter 10–50 μ m), smooth, free from organic film spots are found on the sorbent surface. Apparently, the rounded relief elements are microorganisms or their fragments.

Thus, investigation of the internal and external (square channels) sorbent rod surfaces by atomic force microscopy revealed the presence of a large number of protruding elements (up to 0.5 microns length) with a shape close to spherical. These objects are apparently microorganisms forming a dense microbial film on the external sur-

New Sorbent

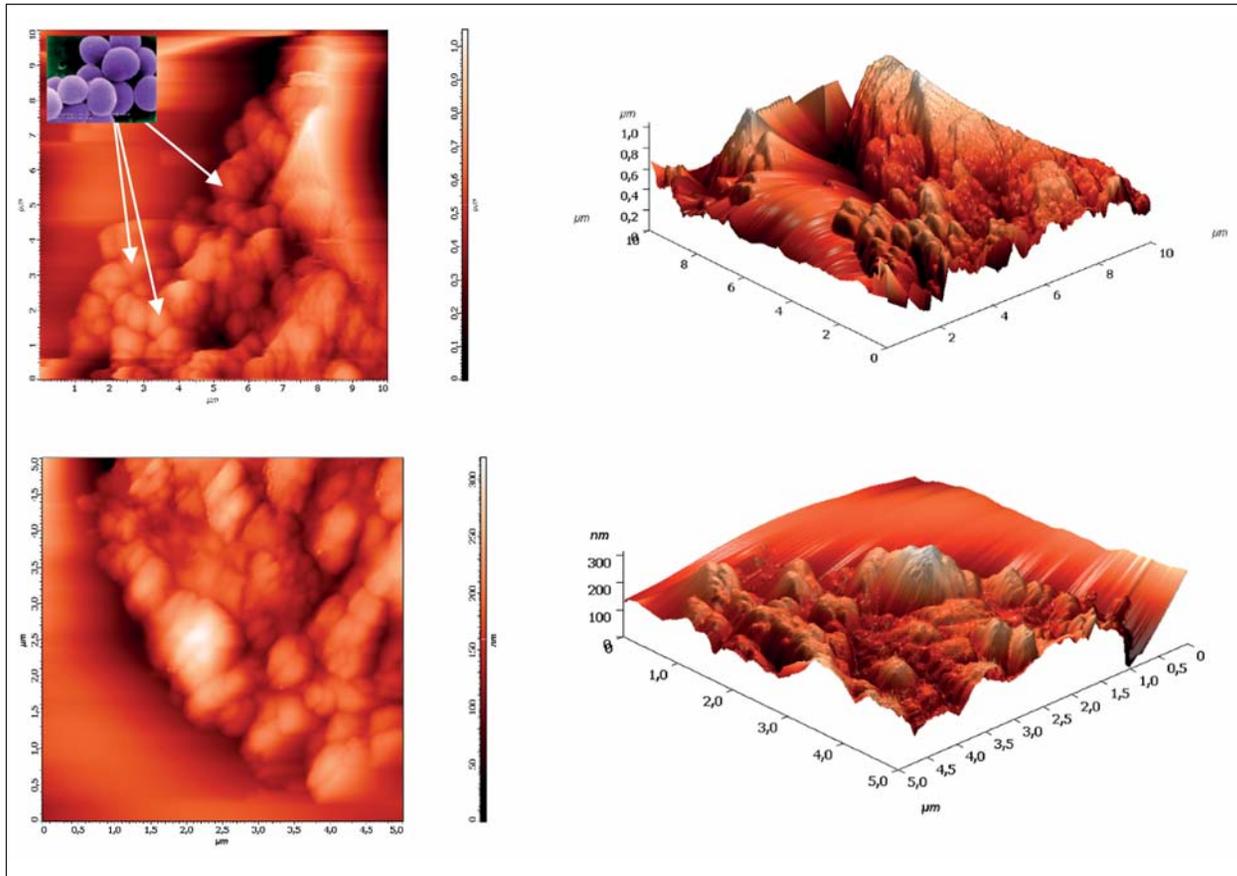


Рис. 4. Снимки поверхности сорбента формованного сорбента ВНИИТУ-1, экспонированного в полости матки больной эндометриозом, полученные методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме.

Fig. 4. Images of VNIITU-1 sorbent surface exposed in the uterus of a patient with endometriosis taken by atomic force microscopy in tapping mode.

Note (примечание): The size of the scan area is 10×10 μm (a top row) and 5×5 μm (a bottom row) — размер области сканирования 10×10 (верхний ряд) и 5×5 μm (нижний ряд). Visible accumulation of the spherical objects (microbial film) on the sorbent surface — видны скопления сферических объектов (микробная пленка) на поверхности сорбента. Image of bacteria on the sorbent surface obtained by light microscopy is in the upper left corner — в левом верхнем углу приведен снимок бактерий на поверхности сорбента, полученный методом световой микроскопии.

дом атомно-силовой микроскопии. Слой биомолекул, покрывавших поверхность сорбента, затруднял данное исследование, внося характерное «размытие» рельефа поверхности на снимках. Влияние данного эффекта удалось минимизировать подбором оптимальных параметров сканирования. На рис. 4 приведены снимки поверхности образцов формованных сорбентов после контакта со средой полости матки. Полученные данные представлены в двумерном и трехмерном формате. Наиболее информативными оказались снимки участков поверхности размером 5×5 и 10×10 μm . В двухмерном представлении высота рельефа обозначена расцветкой (шкала приводится справа от снимка), в трехмерном формате высота рельефа указана на вертикальной оси.

Рельеф внешней поверхности стержня сорбента не отличается от рельефа поверхности внутренних каналов квадратного сечения. Глубина рельефа $0,2$ – $0,5$ μm , латеральные размеры выступающих элементов $0,4$ – $1,2$ μm . Форма выступающих элементов близка к сферической. На поверхности сорбента встречаются небольшие (диаметр 10 – 50 μm) гладкие пятна, сво-

face of the sorbent rod including the surface of its internal channels.

Visual observations showed that the sorbent extracted from the uterus of patients is covered by noticeable yellowish material which is evidently a mixture of endometrial mucus, endometrial cells, microorganisms, and cell debris.

To clarify the sediment composition and qualitative evaluation of the molded carbon sorbent VNIITU-1 efficacy the transmission electron microscopy of ultrathin sections was exploited.

The results of investigation of the ultrathin sections demonstrated that the sediment composition was modified in different patients; however, the exfoliated endometrial cells with signs of destruction, leukocytes (mainly neutrophils), macrophages, cell debris and microorganisms were detected in the sediment (Fig. 5). The microorganisms were dominantly localized among the cellular debris and between cells, and often found in the phagosomes of macrophages and neutrophils, where they were destroyed. Thus, the sorbent absorbs not only toxins secreted by

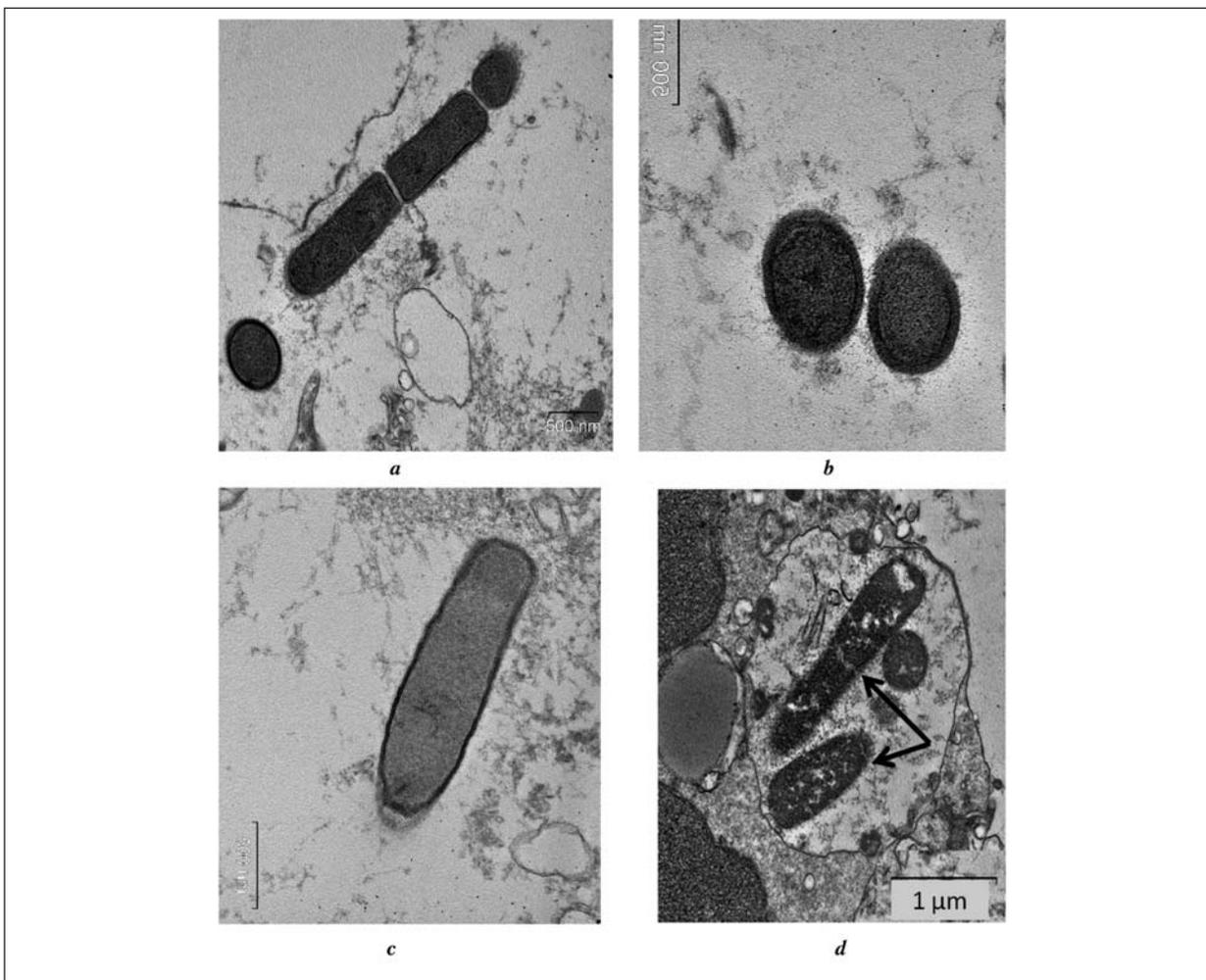


Рис. 5. Разнообразие бактерий в материале аспирата пациентки.

Fig. 5. Bacterial diversity in aspirate of patient.

Note (примечание): Swab test of the ultrathin sections of the molded sorbent VNIITU-1 surface by transmission electron microscope — ультратонкие срезы смыва с поверхности сорбента формованного сорбента ВНИИТУ-1, снятые методом просвечивающей электронной микроскопии: (a, b, c) Gram-negative bacteria in the extracellular space — грамотрицательные бактерии в межклеточном пространстве; (d) — neutrophils with different destruction degree containing bacteria in phagosomes — нейтрофилы разной степени деструкции, содержащие в фагосомах бактерии.

бодные от органической пленки. По-видимому, округлые элементы рельефа представляют собой микроорганизмы или их фрагменты.

Таким образом, исследование внешних и внутренних (каналы квадратного сечения) поверхностей стержней сорбента методом атомно-силовой микроскопии показало наличие большого количества выступающих элементов высотой до 0,5 мкм, имеющих форму, близкую к сферической. Данные объекты, по всей видимости, являются микроорганизмами, образующими плотную микробную пленку как на внешней поверхности стержня сорбента, так и на поверхностях его внутренних каналов.

Визуальные наблюдения показали, что извлеченный из полости матки больных женщин сорбент покрыт заметным слоем желтоватого материала, который, очевидно, представляет собой смесь внутриматочной слизи, клеток эндометрия, микроорганизмов и клеточного детрита. Для уточнения состава осадка и качественной

destructed microorganisms and cells, but also cell debris and free microorganisms.

Conclusion

Thus, we have developed a technology for manufacturing a new type of medical products «molded carbon sorbent VNIITU-1» and studied numerous physicochemical properties of the sorbent product. Characteristics of the molded sorbent are comparable with the features of carbon hemosorbent VNIITU-1 in sterile saline solution that is widely used in medical practice. Microbiological «*in vitro*» tests allowed determining the antibacterial properties of carbon sorbents against *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.agalactiae* and their mixtures. It has been determined that the elaborated molded carbon sorbent VNIITU-1 with its properties has not been inferior to granulated carbon hemosorbent VNIITU-1, which has been well-exploited and positively proven in medicine. It

оценки эффективности формованного углеродного сорбента ВНИИТУ-1 был использован метод просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов.

Результаты исследований ультратонких срезов показали, что состав осадка варьирует у разных пациенток, однако, в осадке всегда присутствуют слущенные клетки эндометрия с признаками деструкции, лейкоциты (в основном нейтрофилы) и макрофаги, клеточный детрит и микроорганизмы (рис. 5). Микроорганизмы в основном локализируются среди клеточного детрита и между клетками, нередко микроорганизмы встречаются в фагосомах макрофагов и нейтрофилов, где они подвергаются разрушению. Таким образом, сорбент поглощает не только токсины, выделяемые разрушающимися клетками и микроорганизмами, но и сорбирует клеточный детрит и свободные микроорганизмы.

Заключение

Таким образом, нами разработана технология получения новой формы изделия медицинского назначения «Формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1» и изучены его физико-химические свойства. Характеристики формованного сорбента сопоставимы с характеристиками широко используемого в медицинской практике гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1. Медицинские микробиологические испытания «*in vitro*» позволили установить антибактериальные свойства углеродных сорбентов по отношению *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.coli*, *S.agalactiae* и их смесям. Показано, что разработанный формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 по своим свойствам не уступает широко применяемому и положительно зарекомендовавшему себя в медицинской практике гранулированному углеродному гемосорбенту ВНИИТУ-1. Установлено, что в развитии гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц группы высокого инфекционного риска большое значение имеют микст-инфекции, при этом ведущая роль в формировании патологии принадлежит сочетанию *Ureaplasma urealyticum* и бактериальной грамположительной микрофлоре (энтерококку и стафилококку).

Исследование поверхности сорбента, находившегося в полости матки, методом атомно-силовой микроскопии, показало сорбцию биоматериала не только на поверхности, но и каналах сорбента. Исследование смывов с поверхности сорбентов после их извлечения из полости матки с помощью просвечивающего электронного микроскопа выявило клетки слущенного эпителия, лейкоциты, макрофаги и микроорганизмы, что обуславливает способность сорбента элиминировать

has been revealed that the mixed infection has a considerable importance, and a combination of *Ureaplasma urealyticum* and gram-positive bacterial microflora (enterococci and staphylococci) plays a leading role in the development of pyoinflammatory diseases in postpartum women under high risk of infection.

Investigation of the surface of sorbent applicator by the atomic force microscopy after removal from the uterine cavity revealed the sorption of biomaterial not only on the surface but also in the channels of the sorbent. Swab tests from the sorbent surface after removal of the applicator from the uterus detected exfoliated epithelial cells, leukocytes, macrophages and microorganisms using the transmission electron microscope. These data demonstrate the sorbent ability to eliminate not only soluble toxins and microorganisms, but also the destructing cell components.

After the traditional antibiotic therapy the pathogenic microflora in uterine culture is detected in more than 50% cases, including a rather high level of local pro-inflammatory cytokines creating a threat for development of delayed, low-grade inapparent forms of endometritis with a trend for chronization. The method proposed for PE prevention in postpartum women at a high risk of infection via intrauterine insertion of porous carbon applicator VNIITU-1 is more effective than the traditional approach and improves the results of treatment by complete elimination of pathogens from the uterine cavity and reduces the level of the local pro-inflammatory cytokines. The advantages of molded sorbent VNIITU-1 are its convenient size and form specifically designed to fit its exploitation in obstetrics.

не только растворимые токсины, но и микроорганизмы, а также разрушающиеся клеточные элементы.

После проведения традиционной антибиотикопрофилактики в посевах из полости матки продолжает определяться патогенная микрофлора более чем в 50% случаев, а также сохраняется достаточно высокий уровень местных провоспалительных цитокинов, что создает угрозу развития отсроченных, вялотекущих, стертых форм эндометритов с хронизацией процесса. Предложенный способ профилактики ПЭ у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИТУ-1 является более эффективным по сравнению с традиционным подходом и позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения уровня местных провоспалительных цитокинов. Преимуществом формованного сорбента ВНИИТУ-1 являются его удобная форма и размеры, специально разработанные для его применения в акушерстве.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 1218.
2. Gursu M., Aydin Z., Pehlivanoglu F., Ozturk S., Karadag S., Uzun S., Tatli E., Kazancioglu R. Citrobacter peritonitis: two cases and review of the literature. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31 (4): 409–411. <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00114>. PMID: 21799055

References

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Akusherstvo: Natsionalnoe Rukovodstvo. [Obstetrics: National Leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 1218. [In Russ.]
2. Gursu M., Aydin Z., Pehlivanoglu F., Ozturk S., Karadag S., Uzun S., Tatli E., Kazancioglu R. Citrobacter peritonitis: two cases and review of the

3. Жестков А.В., Шляпников М.Е., Решетникова В.П., Арутюнян К.Н. Антибактериальная терапия послеродового эндометрита. *Уральский мед. журнал*. 2007; 2: 43–49.
 4. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. *Акушерство и гинекология*. 2004; 1: 3–6.
 5. Hopkins L., Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001136. PMID: 10796247
 6. Самсонов К.В. Сравнительная эффективность сорбции бактерий и бактериальных токсинов углеродными и углерод-минеральными сорбентами. *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2008; 29: 48–50.
 7. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., Gryadskikh D.A., Golovkina E.M. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry*. 2008; 40 (5): 445–446. <http://dx.doi.org/10.1007/s10692-009-9080-7>
 8. Коваленко Г.А., Семиколонов В.А., Кузнецова Е.В., Плаксин Г.В., Рудина Н.А. Углеродные материалы как адсорбенты для биологически активных веществ и бактериальных клеток. *Коллоидный журнал*. 1999; 61 (6): 787–795.
 9. Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г., Суrowикин В.Ф., Долгих Т.И. Способ обработки углеродного мезопористого гемосорбента. Патент РФ на изобретение № 2362733.
 10. Суrowикин В.Ф., Лузянина Л.С., Пьянова Л.Г., Суrowикин Ю.В. Углеродный мезопористый гемосорбент. Патент РФ на изобретение № 2331581.
 11. Бакланова О.Н., Плаксин Г.В., Дуплякин В.К. Блочные углеродные изделия сотовой структуры: особенности технологии получения, области применения. *Рос. хим. журнал*. 2007; 51 (4): 119–125.
 12. Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Долгих В.Т., Лихолобов В.А., Баринов С.В., Седанова А.В., Баракина О.В. Антибактериальная активность гранулированных углеродных сорбентов аппликационного назначения. *Сибирский мед. журнал (Иркутск)*. 2013; 122 (7): 77–82.
 13. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активности гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика*. 2003; 12: 3–10. PMID: 14971316
 14. Белокрыницкая Т.Е., Ахметова Е.С., Мурикова Е.В. Роль цитокинов в возникновении аномальных маточных кровотечений при пролиферативных заболеваниях эндометрия. *Сибирское мед. обозрение*. 2008; 2 (50): 43–45.
- Поступила 23.04.2015**
- literature. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31 (4): 409–411. <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00114>. PMID: 21799055
 3. Zhestkov A.V., Shlyapnikov M.E., Reshetnikova V.P., Arutyunyan K.N. Antibakterialnaya terapiya poslerodovogo endometrita. [Antibiotic therapy of postpartum endometritis]. *Uralsky Meditsinsky Zhurnal*. 2007; 2: 43–49. [In Russ.]
 4. Kulakov V.I., Gurtovoi B.L., Ankirskaya A.S., Antonov A.G. Aktualnye problemy antimikrobnoi terapii i profilaktiki infektsii v akusherstve, ginekologii i neonatologii. [Actual problems of antimicrobial therapy and prophylaxis of infections in obstetrics, gynecology and neonatology]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2004; 1: 3–6. [In Russ.]
 5. Hopkins L., Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001136. PMID: 10796247
 6. Samsonov K.V. Sravnitel'naya effektivnost sorbstii bakterii i bakterialnykh toksinov uglerodnymi i uglerod-mineralnymi sorbentami. [The comparative effectiveness of bacteria and bacterial toxins sorption with carbonic and carbonmineral sorbents]. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2008; 29: 48–50. [In Russ.]
 7. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., Gryadskikh D.A., Golovkina E.M. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry*. 2008; 40 (5): 445–446. <http://dx.doi.org/10.1007/s10692-009-9080-7>
 8. Kovalenko G.A., Semikolenov V.A., Kuznetsova E.V., Plaksin G.V., Rudina N.A. Uglernodnye materialy kak adsorbenty dlya biologicheskii aktivnykh veshchestv i bakterialnykh kletok. [Carbon materials as adsorbents for biologically active substances and bacterial cells]. *Kolloidnyi Zhurnal*. 1999; 61 (6): 787–795. [In Russ.]
 9. Luzyanina L.S., Pyanova L.G., Surowikin V.F., Dolgikh T.I. Sposob obrabotki uglerodnogo mezoporstogo gemosorbenta. Patent RF na izobretenie № 2362733. [A method of processing carbon mesoporous hemisorbent. RF patent for invention № 2362733]. [In Russ.]
 10. Surowikin V.F., Luzyanina L.S., Pyanova L.G., Surowikin Yu.V. Uglernodnyi mezoporstyi gemosorbent. Patent RF na izobretenie № 2331581 [Mesoporous carbon hemisorbent. RF patent for invention № 2331581]. [In Russ.]
 11. Baklanova O.N., Plaksin G.V., Duplyakin V.K. Blochnye uglerodnye izdeliya sotovoi struktury: osobennosti tekhnologii polucheniya, oblasti primeneniya. [Block carbon honeycomb products: features technology for proceeding, the application]. *Rossiiskiy Khimicheskyy Zhurnal*. 2007; 51 (4): 119–125. [In Russ.]
 12. Dolgikh T.I., Pyanova L.G., Baklanova O.N., Dolgikh V.T., Likholobov V.A., Barinov S.V., Sedanova A.V., Barakina O.V. Antibakterialnaya aktivnost granulirovannykh uglerodnykh sorbentov aplikatsionnogo naznacheniya. [Antibacterial activity of granular carbon sorbents for application]. *Sibirskiy Meditsinsky Zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 122 (7): 77–82. [In Russ.]
 13. Titov V.N. Rol makrofagov v stanovlenii vospaleniya, deistvie interleikina-1, interleikina-6 i aktivnosti gipotalamo-gipofizarnoi sistemy (obzor literatury). [The role of macrophages in inflammation development, effects of interleukin-1, interleukin-6, and hypothalamo-hypophyseal system activity (a literature review)]. *Klinicheskaya. Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 12: 3–10. PMID: 14971316. [In Russ.]
 14. Belokrinitskaya T.E., Akhmetova E.S., Murikova E.V. Rol tsitokinov v vozniknovenii anomalnykh matochnykh krvotechenii pri proliferativnykh zabolovaniyakh endometriya. [Role of cytokines in the development of pathological intrauterine hemorrhage in proliferative diseases of endometrium]. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2008; 2 (50): 43–45. [In Russ.]

Submitted 23.04.2015

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЗЫ СЕМЕНОВНЫ ЗАРЗАР (1927–2015)

15 июня 2015 года на 88-м году ушла из жизни врач, ученый, педагог, одна из основоположников современной анестезиологии и реаниматологии, профессор Зарзар А. С.

Аза Семеновна Зарзар родилась 19 ноября 1927 года в старинном городе-порте Килия (Бесарабия), расположенном там, где Дунай заканчивает свой путь и растворяется в Черном море. В годы войны семья переехала в Узбекистан, где, окончив школу с золотой медалью, Аза Семеновна поступила в Ташкентский медицинский институт. Учебу она совмещала с работой медицинской сестры. К окончанию института пришло твердое решение стать хирургом.

После окончания ВУЗа в 1953 году Аза Семеновна прошла славный путь от участкового врача, хирурга-ординатора, заведующего клиническим отделением, аспиранта, ассистента до заведующего кафедрой хирургии.

А. С. Зарзар в 1964 году в Ташкенте защитила кандидатскую диссертацию под научным руководством профессора С. А. Масумова, а в 1969 году в институте хирургии им. А. В. Вишневого при научном консультировании профессора В. В. Виноградова защитила докторскую диссертацию.

В 1971 году А. С. Зарзар по приглашению министра здравоохранения перешла в Ташкентский институт усовершенствования врачей, где реорганизовала курс анестезиологии и реаниматологии в кафедру и бесценно проработала ее заведующей более 20 лет: с 1971 по 1992 годы. В 1974 году Азе Семеновне было присвоено звание — профессор.

С 1975 года в течение 15 лет Аза Семеновна была внештатным главным анестезиологом-реаниматологом министерства здравоохранения Узбекистана. Будучи главным специалистом, она внесла огромный личный вклад в организацию отделений анестезиологии-реаниматологии и способствовала развитию данной службы в Узбекистане. Аза Семеновна активно внедряла в работу лечебных учреждений современные и передовые для того времени методы обезболивания, после-



операционного ведения больных и активно занималась подготовкой специалистов для вновь организуемой службы.

С 1971 года Аза Семеновна являлась членом правления Всесоюзного общества анестезиологов и реаниматологов СССР, а с 1973 года — была организатором и председателем общества анестезиологов и реаниматологов Узбекистана. Она входила в редакционную коллегию журнала «Анестезиология и Реаниматология».

Профессор А. С. Зарзар — автор 110 печатных работ и 1 монографии. Она неоднократно выступала с докладами на крупнейших международных научных форумах. Под ее научным руководством успешно защищены 6 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Навсегда останется в наших сердцах память о профессоре Азе Семеновне Зарзар, необыкновенном и самобытном человеке, враче, ученом, педагоге.

Мы глубоко скорбим о невозможной утрате нашего дорогого учителя и мудрого наставника.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ассоциация Анестезиологов и Реаниматологов Узбекистана, Ассоциация врачей экстренной медицинской помощи Республики Узбекистан.

Редакция журнала «Общая реаниматология» приносит искренние соболезнования родным и близким Азы Семеновны и глубоко скорбит в связи с ее кончиной.

Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

Правила подачи и публикации рукописи, дополненные в соответствии с рекомендациями ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) для научных изданий, входящих в международные базы данных

Правовые аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и отклонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

Редакция оставляет за собой право считать, что автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Автор получает информационные электронные письма обо всех этапах продвижения рукописи, включая уведомление о несоответствии рукописи профилю журнала и правилам оформления; тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского допуска к печати. Дополнительную информацию о продвижении рукописи автор может получить по адресу: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com.

Гарантии Автора

Авторы должны гарантировать, что они написали полностью оригинальную работу. Использование любых материалов других авторов допускается только с их разрешения и при обязательной ссылке на этих авторов.

Авторы должны гарантировать, что список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Авторы должны гарантировать соответствие качества перевода статьи на английский язык международным требованиям.

Гарантии редакции

Редакция должна гарантировать, что любые рукописи, полученные для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Редакция должна гарантировать, что неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Редакция должна гарантировать, что рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в результате его конкурентных, партнерских либо других отношений или связей с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в медицинских журналах.

Согласие или несогласие на публикацию отредактированного варианта рукописи выражается в электронном письме автора, ответственного за переписку с редакцией.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х дней с момента поступления рукописи в редакцию.

— Рецензирование — не более 20-и дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии — 1 раз в 2 месяца не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

— Оповещение автора о решении редколлегии и ознакомление с версткой отредактированного варианта — не позднее 3-х дней с момента выхода соответствующей информации.

Материалы для публикации рукописи подаются в редакцию на русском и английском языках в виде бумажных листов и идентичных им по содержанию электронных файлов. Материал статей включает по-отдельности:

1) титульный лист;

2) резюме и ключевые слова;

3) название и полный текст рукописи с подписями всех авторов, как в бумажной, так и в электронной версии (в виде скана страницы), подтверждающими участие в выполнении представляемой работы и удостоверяющими согласие с содержанием рукописи;

4) таблицы с номером, названием и примечанием (если оно имеется);

5) иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки) — для каждой иллюстрации отдельный бумажный лист и электронный файл;

- 6) подписи к иллюстрациям;
- 7) библиографический список;
- 8) сопроводительное письмо на русском языке на имя главного редактора журнала, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа.

Форма сопроводительного письма к материалу для публикации

Главному редактору журнала «Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору В. В. Морозу
Просим рассмотреть вопрос о публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи).

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов, предоставленной журналом «Общая реаниматология», и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон, почтовый адрес.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Адрес отправки материалов для публикации рукописи

Для бумажной версии: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2, Редакция журнала «ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ».

Для электронной версии: сайт журнала: www.reanimatology.com; или редакция журнала: journal_or@mail.ru.

Требования к печати

Печать

Односторонняя, ориентация книжная, выравнивание по ширине

Бумага

Белая, формат А4

Шрифт

Times New Roman 12-го размера черного цвета

Интервалы и отступы

Межстрочный интервал 1,5; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки 1, 2,5 см

Поля

2,5 см со всех сторон

Нумерация страниц

В правом нижнем углу

Формат файлов

Текст, таблицы, подписи к иллюстрациям — Word;

Графики, диаграммы — Excel;

Рисунки и фотографии — jpeg высокого разрешения

Разрешение при сканировании

Рисунки и другие изображения с использованием линий — 1200 dpi;

Фотография, радиография — не менее 300 dpi;

Фотография, радиография с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы

В формулах должны быть четко размечены все элементы: строчные и прописные, а также латинские и греческие буквы; подстрочные и надстрочные индексы. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При упоминании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Например: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

В журнале используются международные непатентованные названия (INN) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Например: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Например: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и объем рукописи

Обзорная статья

Не более 25 страниц. Список цитируемой литературы — не менее 100 наименований.

Заказанная статья

По договоренности.

Оригинальная статья

Не более 17 страниц, включая таблицы и иллюстрации. Общее количество таблиц и иллюстраций — не более 7. Список цитируемой литературы — не менее 25 наименований.

Краткая статья

Не более 8 страниц, включая таблицы и иллюстрации. Общее количество таблиц и иллюстраций — не более 2.

Дискуссионная статья (включает сформулированные для обсуждения вопросы)

Не более 5 страниц, включая таблицы и иллюстрации. Общее количество таблиц и иллюстраций — не более 2.

Список цитируемой литературы — не более 16 наименований. Количество вопросов для обсуждения — не более 3.

Резюме (часть статьи)

Не более 250 слов.

Письмо в редакцию

Не более 600 слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Структура статей:

1) титульный лист; 2) резюме и ключевые слова; 3) текст статьи, состоящий из разделов: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»; 4) таблицы и подписи к ним; 5) иллюстрации и подписи к ним; 6) библиография.

Систематические обзоры рекомендуется готовить по стандарту PRISMA (подробнее на сайте www.reanimatology.com)

Требования к структурным разделам статей

Титульный лист содержит:

- 1) полное название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким, не включать аббревиатур;
- 2) инициалы и фамилии всех авторов;
- 3) полное название и почтовый адрес учреждений, откуда представляется работа;
- 4) адрес электронной почты, номер телефона, фамилию, имя, отчество автора, ответственного за переписку с редакцией.

Резюме — наиболее читаемая часть работы, основывающаяся на фактах. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения, математических величин и терминов.

Резюме должно включать 4 обязательных раздела, выделенных курсивом: 1) цель исследования; 2) материалы и методы; 3) результаты (изложение основных полученных результатов и их статистической значимости); 4) заключение (выводы, основанные на собственных результатах исследования).

Ключевые слова (до 6), предназначенные для индексирования статьи в информационно-поисковых системах. Они размещаются в отдельном абзаце на странице с резюме. От адекватного подбора ключевых слов зависит эффективность поиска статьи и ее последующее цитирование. В связи с этим рекомендуется использовать в качестве ключевых слов общепринятые в научной и практической среде термины и избегать лексики, редко употребляемой в научной литературе.

Введение раскрывает актуальность исследования и освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется цель, отражающая необходимость проведения исследования.

Материалы и методы содержат обоснование выбора материала и методов исследования; включают информацию о факторах, ограничивающих исследование. Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных.

Результаты — основная часть рукописи. Их следует представлять в логической последовательности в виде текста, таблиц и иллюстраций. При этом дублирование данных в таблицах и иллюстрациях не допускается. В тексте следует упоминать только наиболее важные данные из таблиц и иллюстраций. Место, где в тексте должны быть расположены таблицы или иллюстрации, отмечается на странице пустой строкой, в середине которой помещается номер таблицы или иллюстрации.

Например:

Рис. 1.

Обсуждение включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на соответствующие работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить ограничения исследования и его практическую значимость. В обсуждении можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение содержит тезисы и выводы исследования, основанные на собственных данных.

Благодарности за финансовую или личную помощь должны быть помещены в конце текста. Лица, внесшие существенный интеллектуальный вклад в работу, но не отвечающие критериям авторства и не вошедшие в список соавторов, могут быть отмечены в этом разделе.

Таблицы должны дополнять, но не дублировать текст. Каждая таблица должна иметь порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте и краткий заголовок, размещаемый над таблицей. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения и обязательная расшифровка используемых в таблицах аббревиатур приводятся в примечании на русском и английском языках. Там же на русском и английском языках указываются статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

Иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки)

В бумажной версии на оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом должны быть помещены фамилия первого автора, текстовый номер иллюстрации, обозначение верха изображения. Фотографии и рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям и таблицам печатаются на отдельной странице через 1,5 интервала. Подпись к каждой иллюстрации и таблице состоит из ее номера, названия и примечания (объяснения частей изображения, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения. Для графиков обязательно отмечается, что дано по осям координат.

Название таблиц и иллюстраций, а также примечания к ним оформляются в англо-русском варианте. Англо-русский вариант текста полей таблицы и рисунка следует размещать в примечании перед другими необходимыми разъяснениями.

Например:

Таблица 2. Показатели интраоперационного периода
Table 2. Parameters of intraoperative period

Indicators	Values of indicators in the groups			
	Ster (n=31)	Gel (n=29)	Tetr (n=31)	P value
Number of grafts	2.5±0.5	2±0.5	3±0.6	0.01
Endarterectomy, n (%)	4 (13)	1(3)	4 (13)	0.42
CPB time (min)	60±15.5	52±12	65±19	0.007
Aortic cross clamp time (min)	36	28	37	0.004
	[28–45]	[24–35]	[29–48]	
Ventilation time (h)	5±2	5.5±2	6±3	0.79
Inotropic support, n (%)	6 (19)	4 (13)	4 (12)	0.74

Note (примечание): Indicators — Показатели; Number of grafts — Количество шунтов; Endarterectomy — Эндартерэктомия; CPB time (min) — Время ИК (искусственное кровообращение, мин); Aortic cross clamp time (min) — Время окклюзии аорты (мин); Ventilation time (h) — Длительность ИВЛ (искусственная вентиляция легких, ч); Inotropic support — Потребность в инотропной поддержке; Values of indicators in the groups — Значения показателей в группах; P value — Значение P.

Далее в такой же форме, при необходимости, помещаются комментарии к таблице.

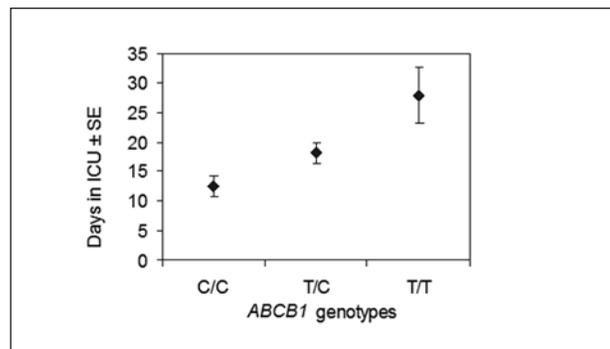


Рис. 1. Генотипы гена ABCB1, ассоциированные с длительностью пребывания в ОРИТ.

Fig. 1. ABCB1 genotypes associations with the number of days in ICU.

Note (примечания): Days in ISU — Число дней в ОРИТ; genotypes — генотипы.

Далее в такой же форме, при необходимости, помещаются комментарии к рисунку.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном(ых) листе(ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предше-

ствовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

В список литературы **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** включение диссертационных работ и авторефератов диссертаций, основное содержание которых изложено в приводимых там публикациях. Ссылки на данные публикации представляются более корректными. **НЕ ДОПУСКАЮТСЯ** также ссылки на тезисы докладов и материалы конференций, содержание которых, как правило, является подготовительным или заключительным этапом написания статьи, ссылка на которую представляется более уместной. Эти положения соответствуют международной практике приведения библиографических ссылок.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи (курсивом). Включаются ВСЕ (!) авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы ВСЕХ (!) авторов курсивом, название статьи, журнала (название журнала — курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки. Сокращённые названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed (см. Примеры).

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (doi), которые определяются на сайтах <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed> и <http://www.crossref.org/guestquery/>, соответственно. Эти же реквизиты должны быть приведены также для отечественных изданий, включаемых в международные базы данных.

Примеры:

КНИГИ

1. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: Интел Тек; 2004: 291.
2. Полушин Ю.С. Периоперационная кровопотеря и принципы инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Буятыян А.А., Мизиков В.М. (ред.). Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 141—155.
3. Mayer S.A., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.
4. Redwan M., Odemuyiwa S.O., Lacy P., Adamko D.J. The human eosinophil. In: Greer J.P., Foerster J., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B., Arber D.A., Means R.T. Wintrobe's Clinical Hematology. vol. 1. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 217—223.

ЖУРНАЛЫ

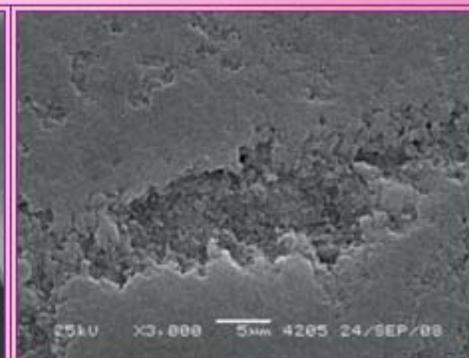
1. Мороз В.В., Козлова Е.К., Черныш А.М., Гудкова О.Е., Бушужева А.В. Изменения структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 5—10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-5>
2. Хайруллина А.Я., Ольшанская Т.В., Филимонок Д.С., Козлова Н.М., Гармаза Ю.М., Слобожанина Е.И. Оптические, наноструктурные и биофизические свойства Zn-индуцированных изменений мембран эритроцитов человека. *Оптика и спектроскопия*. 2011; 110 (4): 574—580.
3. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358 (2): 125—139. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716>. PMID: 18184958

Information for English-speaking authors:

Requirements for publication in the journal General Reanimatology based on «International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», which is available at <http://www.ICMJE.org>.

ГЕМОСОРБЕНТ УГЛЕРОДНЫЙ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РАСТВОРЕ СТЕРИЛЬНЫЙ ВНИИТУ-1

Разработчик и производитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН, г. Омск)



Физико-химические и медико-биологические характеристики

Суммарный объем пор, см ³ /г, не менее	0,4
Удельная поверхность по адсорбции ЦТАБ, м ² /г	65-125
Прочность гранул при истирании, %/мин, не более	0,30
Воздействие на форменные элементы крови при подаче крови	80-120 мл/мин на 350 см ³ сорбента
- снижение числа лейкоцитов, %, не более	10
- снижение числа тромбоцитов, %, не более	15
- прирост свободного гемоглобина, %, не более	6

Гемосорбент стерилен (подвергнут паровой стерилизации при 120°C в течение 45 мин), не токсичен, апиrogenен.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

- эндотоксикозы различной этиологии;
- экзотоксикозы, связанные с отравлениями;
- инфекционные заболевания;
- заболевания печени и почек;
- психоневрологические заболевания;
- аутоиммунные и кожные заболевания.

ПРЕИМУЩЕСТВА

- высокая химическая чистота, содержание углерода не менее 99,5 % (содержание минеральных примесей менее 0,15 %);
- обладает высокой химической чистотой;
- высокой механической прочностью гранул;
- шлифованная поверхность гранул, отсутствие пыли придает сорбенту повышенную кровесовместимость и инертность по отношению к форменным элементам крови, обеспечивает хорошую динамику сорбционного очищения;
- преобладающий объем мезопор обеспечивает эффективную сорбцию токсических веществ низкой и средней молекулярной массы.

Уровень практической реализации

Организовано производство гемосорбента углеродного ВНИИТУ-1.
Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012 г.

Патентная защита

Разработка защищена патентами РФ.

Коммерческие предложения

Поставка гемосорбента углеродного в физиологическом растворе стерильного ВНИИТУ-1 во флаконах вместимостью 450 см³ с содержанием сорбента 350 см³ соответственно.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук

644040, Омск, ул. Нефтезаводская, 54

Телефон: +7 3812 56 02 09, +7 3812 67 07 92

Факс: +7 3812 56 02 11

E-mail: medugli@ihcp.ru; medugli@rambler.ru
www.ihppu.pф



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии**

- **Оптимальный фармакологический профиль***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений***
- **Удобство применения в клинической практике**



* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А. МЕНАРИНИ», Германия
123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (07.06.2012)
Отпускается по рецепту врача