



[www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

[www.niiorramn.ru](http://www.niiorramn.ru)

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Scientific-and-Practical Journal

**Том 11**

**Volume 11**

**№ 5**

Москва  
Moscow

**2015**

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

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

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

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



## novalung®

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

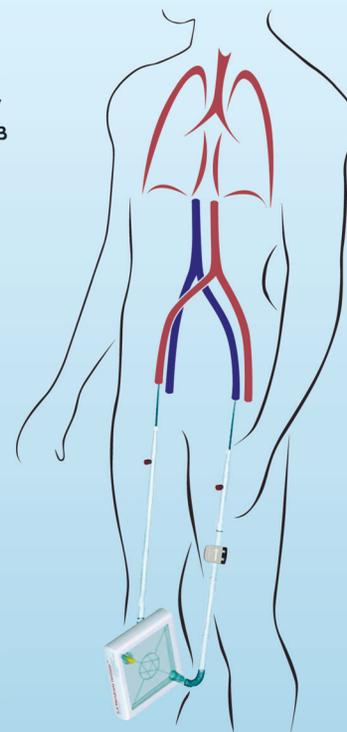
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO<sub>2</sub>, за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

Система iLA служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

iLA позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя CO<sub>2</sub> 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](http://www.schag.ru)

– эксклюзивный дистрибьютор в России

ЗАО «ШАГ»  
 119002, г. Москва,  
 Карманецкий 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 1<sup>st</sup> Moscow  
State Medical University (Moscow, Russia)*

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

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

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

*Department of Anesthesiology and Reanimatology,  
I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> 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 68<sup>th</sup> 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. Вишневского, (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

**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)

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: vasilij.reshetnyak@yandex.ru.

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-18690

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

**Роспечать:**

**Индекс 46338** — для индивидуальных подписчиков.

**Индекс 46339** — для предприятий и организаций.

ISSN 1813-9779; Установочный тираж 3000 экз.

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

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

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»  
включен в реферативные и справочные издания:  
Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ),  
Index Copernicus International PLC  
Каталог периодических изданий Ульрих  
Реферативный журнал ВИНИТИ (ВИНИТИ РАН)  
Двухлетний импакт-фактор журнала в РИНЦ — 1,845

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: vasilij.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 1.845**  
(Russian Science Citation Index)

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

## INFECTIOUS COMPLICATIONS

- Хорошилов С. Е., Белобородова Н. В., Никулин А. В., Бедова А. Ю.* 6 *Khoroshilov S. E., Beloborodova N. V., Nikulin A. V., Bedova A. Yu.*  
Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при инфекционных осложнениях  
Impact of Extracorporeal Detoxification on the Serum Levels of Microbial Aromatic Acid Metabolites in Sepsis
- Сахаров С. П., Козлов Л. Б.* 15 *Sakharov S. P., Kozlov L. B.*  
Особенности развития инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы в эксперименте  
Specific Features of Development of the Infectious Process Caused by Cultivable and Non-Cultivable Bacteria in the Presence of Experimental Burn Injury

## ОТРАВЛЕНИЯ

## INTOXICATIONS

- Ливанов Г. А., Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В., Лоладзе А. Т., Баранов Д. В., Неженцева И. В.* 25 *Livanov G. A., Lodyagin A. N., Batotsyrenov B. V., Loladze A. T., Baranov D. V., Nezhentseva I. V.*  
Особенности интенсивной терапии алкогольного делирия  
Optimization of Intensive Care of Patients with Delirium Tremens

## ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

## PROBLEMS OF ANESTHESIOLOGY

- Шарипова В. Х.* 34 *Sharipova V. Kh.*  
Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах  
Use of a Combination of Regional and General Anesthesia during Emergency Thoracic Surgery

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

- Бажина Е. С., Никулин А. В., Хорошилов С. Е.* 45 *Bazhina E. S., Nikulin A. V., Khoroshilov S. E.*  
Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса  
Extracorporeal Treatments for Abdominal Sepsis
- Перепелица С. А., Седнев О. В.* 67 *Perepelitsa S. A., Sednev O. V.*  
Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний  
Pathogenetic Role of Cholesterol and Triglyceride Metabolic Disturbances in the Development of Critical Conditions

## ЮБИЛЕЙ

## ANNIVERSARY

- 85 лет академику РАН, профессору А. А. Бунятыну 75 *Professor A. A. Bunyatyan, Academician of the Russian Academy of Sciences, is 85 years old*

## СОБЫТИЯ

## EVENTS

- 50 лет реаниматологически-анестезиологическому отделению Свердловской областной клинической больницы 77 *50<sup>th</sup> anniversary of the Resuscitation and Anesthesiology Unit, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital*
- Светлая память Евтушенко Александр Яковлевич 78 *In Memory of Yevtushenko Alexander Y.*
- Правила для авторов 79 *Instructions for the autor*

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ НА УРОВЕНЬ АРОМАТИЧЕСКИХ МИКРОБНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ СЕПСИСЕ

С. Е. Хорошилов<sup>1,2</sup>, Н. В. Белобородова<sup>1</sup>, А. В. Никулин<sup>1,2</sup>, А. Ю. Бедова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ  
Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3

### Impact of Extracorporeal Detoxification on the Serum Levels of Microbial Aromatic Acid Metabolites in Sepsis

S. E. Khoroshilov<sup>1,2</sup>, N. V. Beloborodova<sup>1</sup>, A. V. Nikulin<sup>1,2</sup>, A. Yu. Bedova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Acad. N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation  
3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105094, Russia

Поиск низкомолекулярных биомаркеров для объективной оценки эффективности экстракорпоральных методов детоксикации крайне актуален. В работе предложено с этой целью проверить возможность использования метаболитов, продукция которых из ароматических аминокислот в организме человека может иметь микробное происхождение.

**Цель исследования:** оценить влияние экстракорпоральных методов детоксикации на уровень ряда фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови больных с почечной недостаточностью, ассоциированной с сепсисом.

**Материалы и методы.** Проспективно проведено обследование и лечение 10 больных с острой или хронической (терминальная стадия) почечной недостаточностью, развившейся на фоне тяжелого сепсиса, инфекционно-токсического шока, длительного искусственного кровообращения, постреанимационной болезни и др. Всем больным проводили экстракорпоральную детоксикацию, выбор метода определяли, исходя из анамнеза и характера интоксикации. Оценивали органную дисфункцию по шкале SOFA, температуру тела, лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации, результаты теста на прокальцитонин. Гемодиализ проводился по «внепочечным» показаниям, для устранения системного воспалительного ответа, при септическом шоке — с использованием сверхвысокопроницаемого диализатора ЕМiС<sub>2</sub>. Для гемодиализа применяли низкопоточные диализаторы Diacor LO PS. Непосредственно до и сразу после операции экстракорпоральной детоксикации забирались образцы крови для оценки в динамике методом ГХ-ПИД сывороточных концентраций фенилкарбоновых кислот БК (бензойной кислоты), ФПК (3-фенилпропионовой кислоты), ФМК (фенилмолочной кислоты), п-ГФУК (пара-гидроксифенилуксусной кислоты), п-ГФМК (пара-гидроксифенилмолочной кислоты).

**Результаты.** Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA составила 10–22 (в среднем 16) баллов, к 14 дню летальность 40%. У всех больных исходные уровни некоторых фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови были значительно выше нормы. В результате гемодиализации сывороточные концентрации п-ГФУК и п-ГФМК снижались в 1,5–2 раза (в среднем, в 1,7 и 1,85 раз), соответственно.

**Заключение.** При почечной недостаточности, ассоциированной с сепсисом, клиренс ароматических микробных метаболитов (п-ГФУК и п-ГФМК) перспективен в качестве биомаркеров для оценки эффективности методов экстракорпоральной детоксикации.

**Ключевые слова:** почечная недостаточность, сепсис, экстракорпоральная детоксикация, ароматические микробные метаболиты, фенилкарбоновые кислоты, гемодиализация, биомаркеры

#### Адрес для корреспонденции:

Наталья Белобородова  
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

#### Correspondence to:

Natalya Beloborodova  
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

A search for low-molecular-weight biomarkers to objectively evaluate the efficiency of extracorporeal detoxification methods is extremely relevant. For this purpose, the investigation is to verify whether metabolites, the production of which from aromatic amino acids in the human body can be of microbial origin, may be used.

**Objective:** to evaluate the efficiency of extracorporeal detoxification methods on the serum level of phenylcarboxylic acids in patients with sepsis-associated renal failure.

**Subjects and methods.** Ten patients with acute or chronic (end-stage) renal failure that had developed in the presence of severe sepsis, infective and toxic shock, long-term extracorporeal circulation, postresuscitation disease, etc. were prospectively examined and treated. All the patients underwent extracorporeal detoxification; the choice of its technique was determined from their past medical history and intoxication patterns. The investigators evaluated organ dysfunctions using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale, estimated body temperature, leukocyte count, and leukocyte index of intoxication, and assessed the results of a procalcitonin test. Hemodiafiltration was done as extrarenally indicated to ameliorate a systemic inflammatory response in septic shock, by applying an EMiC<sub>2</sub> superhigh-permeability dialyzer. Low-flux Diacap LO PS dialyzers were employed for hemodialysis. Blood samples were taken to estimate changes in the serum concentrations of phenylcarboxylic acid, benzoic acid, 3-phenylpropionic acid, phenyllactic acid, para-hydroxyphenylacetic acid (p-HPAA), and para-hydroxyphenyllactic acid (p-HPLA) directly before and immediately after extracorporeal detoxification.

**Results.** The severity of organ dysfunctions by SOFA score was 10–22 (mean 16 scores); 10-day mortality rates were 40%. In all the patients, the baseline serum levels of some phenylcarboxylic acids were considerably above normal. After hemodiafiltration, the serum concentrations of p-HPAA and p-HPLA decreased (by an average of 1.7- and 1.85-fold, respectively).

**Conclusion.** In sepsis-associated renal failure, the clearance rate of microbial aromatic acid metabolites (p-HPAA and p-HPLA) is promising potential biomarker to evaluate the efficiency of extracorporeal detoxification methods.

**Key words:** renal failure, sepsis, extracorporeal detoxification, microbial aromatic acid metabolites, phenylcarboxylic acids, hemodiafiltration, biomarkers

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-6-14

## Введение

Сепсис как клиническая форма системного воспалительного ответа инфекционного генеза характеризуется неуклонным ростом частоты и стабильно высокой летальностью в отделениях реаниматологии и интенсивной терапии во всем мире.

Актуальным направлением реаниматологии является поиск биомаркеров, участвующих в механизмах развития критических состояний [1–4]. На сегодняшний день концепция медиаторного каскада является не идеальной, но удовлетворительно описывающей патогенез сепсиса теорией. Основным компонентом медиаторной «бури», лежащей в основе системного воспалительного ответа, является целый ряд биологически активных веществ — регуляторные и эффекторные цитокины, производные арахидоновой кислоты, продукты свободно-радикального перекисного окисления липидов, оксид азота и т.д. Главной мишенью воспалительных медиаторов является эндотелиальный слой микрососудов, присутствующий во всех органах. Эндотелиоциты отличает колоссальная площадь, большая масса, сравнимая с массой печени, высокая метаболическая активность. Генерализованное повреждение эндотелия приводит к гемодинамическим нарушениям и развитию полиорганной недостаточности. Септический шок является наиболее грозным проявлением систем-

## Introduction

Searching of candidate biomarkers contributing to mechanisms of critical illness represents a contemporary challenge in reanimatology [1–4]. Sepsis as a clinical form of the systemic inflammatory response to infectious agent is characterized by a steady increase in occurrence and consistently high mortality in patients at emergency departments worldwide.

Today, the mediator cascade concept is not a perfect theory, but it satisfactorily describes the sepsis pathogenesis. Biologically active substances, such as regulatory and effector cytokines, arachidonic acid derivatives, free radical lipid peroxidation products, nitric oxide etc. are main components of the mediator 'storm' underlying systemic inflammatory response. Microvascular endothelial layer presented in all organs is considered as a main target of inflammatory mediators. Endothelial cells occupy a large surface in the body and possess high metabolic activity. Generalized endothelial damage leads to hemodynamic disturbances and multiple organ failures. Septic shock is the most terrible manifestation of the systemic inflammatory response and is responsible for the extremely high mortality in sepsis.

The current level of extracorporeal technology development allows the elimination substances from the blood in a wide range of molecular weight including pathogenically significant inflammation media-

ного воспалительного ответа и определяет крайне высокую летальность при сепсисе.

Современный уровень развития экстракорпоральных технологий позволяет удалять из крови вещества в широком диапазоне молекулярной массы, в расчете на элиминацию патогенетически значимых медиаторов воспаления [5]. Клинические исследования показали, что, в отличие от гемодиализа, гемодиофильтрация (ГДФ) является успешным методом лечения острой почечной недостаточности у критически тяжелых больных с сепсисом, без отрицательного воздействия на гемодинамику [6].

Клиническая результативность эфферентных методов определяется механизмами молекулярной сорбции, диффузии и конвекции низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемые мембраны массообменного устройства — диализатора или гемофильтра, а также параметрами управляющих сред — замещающего и диализирующего растворов. Для каждого метода эфферентного лечения используются технологические решения, различающиеся геометрией массообменных устройств, физическим принципом удаления веществ, материалом сорбентов, свойствами мембран и пр. Синтетические биосовместимые мембраны, применяемые при гемофильтрации, не только высокопроницаемы для цитокинов, но и обладают способностью сорбировать значительное количество биологически активных веществ [7]. В то же время, липополисахарид грамотрицательных бактерий, один из пусковых факторов системного воспалительного ответа, не удаляется через мембрану гемофильтра, поэтому при клинически значимой эндотоксинемии целесообразно проведение селективной гемосорбции [8].

В последнее время внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей привлечено к метаболитам ароматического строения, в частности — фенилкарбоновым кислотам (ФКК). Эти низкомолекулярные соединения могут продуцироваться живыми микроорганизмами — представителями микробиоты человека, и бактериями, участвующими в развитии сепсиса, что доказано в экспериментальных и клинических исследованиях [9–11, 13]. На основании многократного повышения некоторых ФКК у больных с сепсисом предложено рассматривать их в качестве молекулярных биомаркеров септического процесса [12, 13], хотя роль ФКК в генезе системного воспалительного ответа на сегодняшний день не доказана.

Актуальность проблемы поиска объективных биомаркеров для оценки эффективности экстракорпоральных методов детоксикации сегодня чрезвычайно высока [14]. ФКК рассматриваются нами в качестве перспективных молекул для разработки методов лабораторного мониторинга на их основе [15, 16] В то же время, вопросы кинетики ароматических микробных метаболитов во

торов [5]. Clinical studies have shown that contrary to hemodialysis the hemodiafiltration (HDF) is a successful method for treatment of acute renal failure in patients with severe sepsis without negative impact on hemodynamics [6].

Clinical effectiveness of efferent methods is determined by the mechanisms of molecular sorption, diffusion and convection of low and medium weight substances through semipermeable membranes of a mass transfer device (dialyzer or hemofilter) and parameters of controlled environments (substitution and dialytic fluids). Technological solutions with different geometry of mass transfer devices, physical principles for eliminating substances, sorbent materials, membrane properties etc. are deployed for each method of the efferent treatment. The synthetic biocompatible membranes used for hemofiltration are not highly-permeable only for cytokines, but also might absorb significant amount of biologically active substances [7]. At the same time, lipopolysaccharides of Gram-negative bacteria, the triggers of systemic inflammatory response, are not eliminated through the hemofilter membrane. Thus, in clinically significant endotoxemia it is reasonable to perform selective hemosorption [8].

Recently, the attention of researchers worldwide has attracted to the aromatic structure metabolites, in particular, phenylcarboxylic acids (PCAs). These low molecular weight compounds are produced by living organisms, representatives of the human microbiota and bacteria causing sepsis that have been proved in the experimental and clinical studies [9, 10, 11, 13]. Due to multiple increase of some PCAs in patients with sepsis, they have been suggested as molecular biomarkers of sepsis [12, 13], although the exact role of PCAs in the genesis of the systemic inflammatory response has not been clarified to date.

Identification of objective biomarkers that aid to evaluate the effectiveness of extracorporeal detoxification represents an urgent challenge [14]. We consider PCAs as candidate molecules for the development of laboratory monitoring methods [15, 16]. At the same time, the issues on kinetics of the aromatic microbial metabolites during extracorporeal detoxification remain understudied.

The objective of the study was to assess the impact of extracorporeal detoxification on the level of circulating PCAs in the blood in patients with renal failure associated with sepsis.

## Materials and Methods

10 patients with systemic inflammatory response of infectious (sepsis, severe sepsis and infectious-toxic shock) or non-infectious (postresuscitation disease and prolonged extracorporeal circulation) origin were examined and treated. During

**Исходное состояние больных и применяемые методы детоксикации.****The initial state of the patients and the detoxification methods.**

Patients, age	Diagnosis	SOFA, score	Systemic inflammatory response criteria			PCT, ng/ml	Detoxification method	Outcome on the 14 <sup>th</sup> day after detoxification*
			T, °C	L, $\times 10^9/l$	LI			
Ks., 56	Zenker's diverticulum. Postoperative purulent mediastinitis. Septic shock. AKI	22	39.3	30.7	15.7	63.61	HDF <sup>1</sup> EMiC <sub>2</sub>	F
G., 46	Acute appendicitis. Peritonitis. ARDS	16	37.8	6.3	1.9	3.81	HDF EMiC <sub>2</sub>	S
Z., 62	Peritoneal dialysis associated Peritonitis (Pseudomonas aeruginosa). ESRD.	13	37.0	7.2	4.9	0.7	HD <sup>2</sup> LO PS + NSH <sup>3</sup>	F
S., 75	Aortic prosthesis with CABG. Rhabdomyolysis-associated AKI.	10	37.3	14.3	10.1	5.82	HDF EMiC <sub>2</sub>	S
Sp., 52	Mitral and tricuspid valve implantation with CABG. Ischemic rhabdomyolysis. Myoglobin-associated AKI	11	38.6	23.1	8.1	22.69	HDF EMiC <sub>2</sub> + DEX <sup>4</sup>	S
K., 87	Calculous cholecystitis, gall bladder perforation, biliary peritonitis. AKI	14	37.5	7.5	3.8	1.2	HDF EMiC <sub>2</sub>	S
V., 77	ESRD. Ventilator-associated pneumonia.	18	36.5	21.2	9	6.4	HD LO PS	F
M., 65	Mitral valve implantation with CABG. Ischemic rhabdomyolysis. Nonoliguric AKI	16	37.2	14.3	4.6	—	HDF EMiC <sub>2</sub>	S
P., 75	Iliac-femoral bypass graft. Bypass thrombosis and infection. Severe sepsis.	21	38.7	30.8	19	2.49	HDF EMiC <sub>2</sub>	F
R., 43	Severe multiple trauma. Multiple organ failure. Septic shock.	19	40.1	24.9	11.5	293	HDF EMiC <sub>2</sub>	S

**Note (примечание):** Patients, age — больные, возраст. Diagnosis — диагноз. AKI — Acute Kidney Injury; ARDS — Acute Respiratory Distress Syndrome; ESRD — End stage renal disease; CABG — coronary artery bypass grafting. Ks., 56: Дивертикул Ценкера. Гнойный медиастинит. Септический шок. Острая почечная недостаточность; G., 46: Аппендицит. Перитонит. Острый респираторный дистресс-синдром; Z., 62: Диализный перитонит синегнойной этиологии. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности; S., 75: Протезирование аорты, аортокоронарное шунтирование. Рабдомиолиз. Острая почечная недостаточность; Sp., 52: Протезирование атриовентрикулярных клапанов, аортокоронарное шунтирование. Рабдомиолиз. Острая почечная недостаточность; K., 87: Калькулезный холецистит, перфорация желчного пузыря, желчный перитонит. Острая почечная недостаточность; V., 77: Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Вентилятор-ассоциированная пневмония; M., 65: Протезирование митрального клапана, аортокоронарное шунтирование. Ишемический рабдомиолиз. Неолиг. острая почечная недостаточность; P., 75: Тромбоз и нагноение подвздошно-бедренного шунта. Ангиогенный сепсис; R., 43: Тяжелая сочетанная травма. Полиорганная недостаточность. Септический шок. SOFA, score — шкала тяжести полиорганной недостаточности, баллы. Systemic inflammatory response criteria — критерии системного воспалительного ответа; LI (Leukocyte Intoxication Index) — лейкоцитарный индекс интоксикации. PCT, ng/ml — прокальцитонин, нг/мл. Detoxification method — режим детоксикации: HDF (hemodiafiltration) — гемодиофильтрация; HD (hemodialysis) — гемодиализ; NSH (Non-Selective Hemoabsorption, direct perfusion with hemoabsorption device «Ovosorb») — неселективная гемосорбция, «Овосорб»; DEX (Direct Endotoxin Hemoabsorption, direct hemoperfusion with Alteco LPS Adsorber) — селективная гемосорбция липополисахарида, «Alteco LPS Adsorber». Outcome on the 14<sup>th</sup> day after detoxification — исход на 14 сут. после детоксикации: S (survived) — выжил, F (fatal cases) — летальный исход.

время экстракорпоральной детоксикации остаются малоизученными.

Цель исследования — оценить влияние экстракорпоральных методов детоксикации на уровень фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови больных с почечной недостаточностью, ассоциированной с сепсисом.

### Материал и методы

Проведено обследование и лечение 10 больных с системным воспалительным ответом инфекционного (сепсис, тяжелый сепсис, инфекционно-токсический шок) или неинфекционного генеза (постреанимационная бо-

examination we focused on advanced clinical and laboratory symptoms of sepsis allowing to objectively assess the severity of condition. When determining indications and selection of method of detoxification, we took into account the results of the procalcitonin test (PCT), level of endotoxemia as evaluated by the LAL-test, and leukocytal intoxication index.

Treatment was carried out in accordance with the guidelines of 2012 and included hemodynamic support, systemic antibiotic therapy, gastrointestinal protection, etc. [17]. All patients underwent extracorporeal detoxification; the selection of a particular

## Infectious complications

лезнь, длительное искусственное кровообращение). При диагностике ориентировались на расширенные клинико-лабораторные признаки сепсиса, позволяющие объективно оценить тяжесть состояния. При определении показателей и выборе метода детоксикации учитывали результаты теста на прокальцитонин (PCT), уровень эндотоксинемии оценивали по LAL-тесту, рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации.

Лечение включало гемодинамическую поддержку, системную антибактериальную терапию, защиту желудочно-кишечного тракта и пр. в соответствии с рекомендательным протоколом 2012 года [17]. Всем больным проводили экстракорпоральную детоксикацию, выбор метода определяли, исходя из характера интоксикации. В трех наблюдениях гнойно-септические осложнения развились на фоне исходно существующей хронической почечной недостаточности в терминальной стадии. Для гемодиализа применялись низкопоточные диализаторы — Diacap LO PS на основе  $\alpha$ -полисульфоновой мембраны площадью 1,5 м<sup>2</sup>, в интермиттирующем или полупродленном режиме. Гемодиафильтрация проводилась по «внепочечным» показаниям, для устранения системного воспалительного ответа, как правило, без высоких значений уремии интоксикации. У больных с септическим шоком ГДФ проводилась с использованием сверхвысокопроницаемого диализатора EMiC<sub>2</sub>, обладающей высоким диффузионным клиренсом по молекулам средней массы. При уровне эндотоксинемии свыше 2 EU/мл с клиническими признаками септического шока выполнялась селективная сорбция эндотоксина в течение 2–6 часов.

Изучалось содержание метаболитов микробного происхождения в плазме крови. Измерялись концентрации следующих веществ:

БК — бензойная кислота молекулярной массой (Mr) 122 Да;

ФПК — 3-фенилпропионовая кислота (Mr 150 Да);

ФМК — фенилмолочная кислота (Mr 166 Да);

ГФУК — пара-гидроксибензилуксусная кислота (Mr 152 Да);

ГФМК — пара-гидроксибензилмолочная кислота (Mr 182 Да).

Забор крови для исследования фенольных метаболитов выполнялся из различных сегментов экстракорпорального контура — артериального, венозного контуров и линии эффлюента, если детоксикация проводилась в режиме ГДФ. Образцы сыворотки крови обрабатывались согласно описанной ранее методике [18]. Концентрация метаболитов микробного происхождения определялась с помощью газового хроматографа «Кристалл 5000.2», оснащенного пламенно-ионизационным детектором. Хроматографическое разделение компонентов осуществляли на капиллярной колонке CP-Sil 5 CB.

### Результаты и обсуждение

У всех больных зафиксированы высокие концентрации отдельных фенолкарбоновых кислот, уровень которых достигал 50  $\mu$ M, что значительно превышало норму, установленную в предыдущих исследованиях (0,5–2,5  $\mu$ M) [18, 19]. Максимальные концентрации ФКК регистрировались у больных с септическим шоком, то есть с

методом детоксикации был определен как основанный на причинах интоксикации. Purulent-septic complications developed in three patients following initially existing chronic (end-stage) renal failure. Low-flow Diacap LO PS dialyzers on the basis of  $\alpha$ -polysulfone membrane with area of 1.5 m<sup>2</sup> in intermittent or prolonged mode were deployed for hemodialysis. Hemodiafiltration was performed for 'extrarenal' indications, to eliminate the systemic inflammatory response without high values of uremic intoxication. In patients with septic shock, HDF was carried out by using super-highly-permeable EMiC<sub>2</sub> dialyzers with capabilities to perform high diffusive clearance of medium-weight molecules. In case of the level of endotoxemia higher than 2 EU/ml with clinical symptoms of septic shock the endotoxin selective sorption was performed during 2–6 hours.

The concentrations of the following microbial metabolites in were determined:

BA — benzoic acid, molecular mass (Mr) of 122 Da;

PPA — 3-phenylpropionic acid, Mr of 150 Da;

PLA — phenyllactic acid, Mr of 166 Da;

HPAA — para-hydroxyphenylacetic acid, Mr of 152 Da;

HPLA — para-hydroxyphenyllactic acid, Mr of 182 Da.

Blood samples for phenolic metabolites determining were harvested from various segments of the extracorporeal circuit — arterial and venous circuits and effluent line, if detoxification was carried out by HDF. The serum samples were treated according to previously described technique [18]. Concentration of metabolites was determined by using the gas chromatograph Crystal 5000.2 equipped with a flame ionization detector. Chromatographic separation of the components was carried out by capillary column CP-Sil 5 CB.

### Results and Discussion

High concentrations of phenylcarboxylic acids were recorded in all patients. Level of PCAs increased to 50  $\mu$ M that was significantly more than in norm as had been established by previous studies (0.5–2.5  $\mu$ M) [18, 19]. The maximum concentrations of PCAs were recorded in patients with septic shock, i.e. in patients with the most pronounced manifestations of the systemic inflammatory response. More than ten-fold increase of HPAA and HPLA concentrations vs those ones in healthy people reflected a high degree of microbial load and exhibited the most pronounced activity of septic process. It is important to note that, according to available data in the literature, high levels of HPAA and HPLA in patients with sepsis were associated with fatal cases [12, 18].

When comparing the concentration of PCAs before and after hemodialysis, significant differences were received. After 2 hours of hemodialysis the lev-

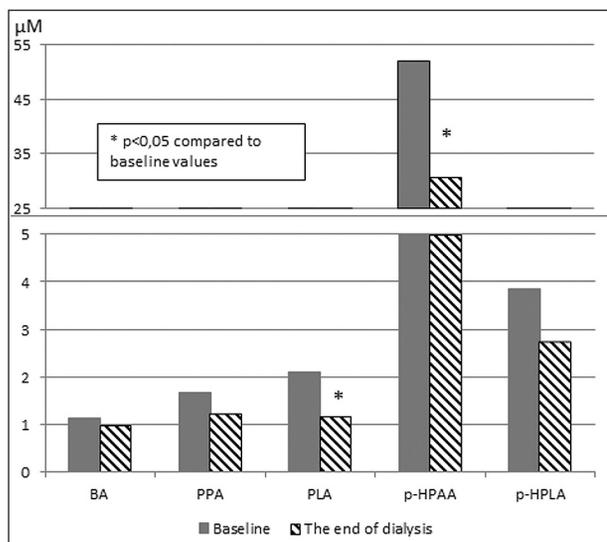


Рис. 1. Изменение концентрации фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови в результате 4-х часового гемодиализа.

Fig. 1. Changes in serum phenylcarboxylic acids concentration during 4-hour dialysis.

Note (примечание): compared to baseline values — в сравнении с исходными значениями; Baseline — исходно; The end of dialysis — конец диализа. (Fig. 1–3 — refer to Materials and Methods for definitions — Рис. 1–3 — см. Материалы и методы для пояснения).

наиболее выраженными проявлениями системного воспалительного ответа. Более чем десятикратное увеличение концентрации ГФУК и ГФМК по сравнению с содержанием в крови здоровых людей отражало высокую степень микробной нагрузки и проявлялось наиболее выраженной активностью септического процесса. Важно отметить, что, по имеющимся в литературе данным, высокие уровни именно этих ФКК (ГФУК и ГФМК) у больных с сепсисом коррелировали с летальным исходом [12, 18].

При сравнении концентрации фенолкарбоновых кислот до и после гемодиализа получены достоверные различия. Уже после 2-х часов проведения гемодиализа отмечено снижение содержания ГФУК в 1,7 раза, ФМК — 1,85 раза (рис. 1).

Изучаемые ФКК с молекулярной массой в пределах 122–182 Да относятся к низкомолекулярным соединениям. Следовательно, элиминация этих веществ должна происходить по законам диффузии, описанным для традиционных уремиических токсинов — мочевины, калия и креатинина. В соответствии с концепцией диффузионного массопереноса в капиллярном диализаторе, элиминация веществ с низкой молекулярной массой наиболее эффективна при высоком кровотоке и потоке диализирующего раствора. Это подтверждается рассчитанным значением клиренса диализатора по ГФУК при кровотоке 200 мл/мин, который составил  $157,6 \pm 21,2$  мл/мин при расходе диализирующего раствора 500 мл/мин. Таким об-

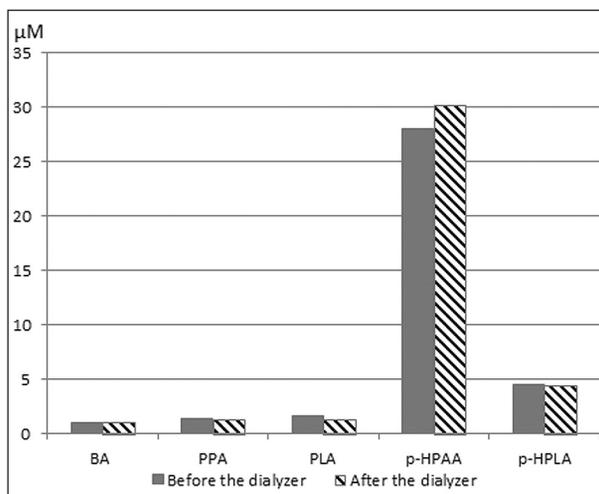


Рис. 2. Изменение концентрации микробных метаболитов при перфузии диализатора в режиме by pass.

Fig. 2. Changes in the concentration of microbial metabolites during «by pass» mode.

Note (примечание): Before/After the dialyzer — До/После диализатора.

els of HPAA and PLA decreased 1.7 and 1.85 times, correspondingly (Fig. 1).

PCAs with molecular weight in the range of 122–182 Da belong to low molecular weight compounds. Therefore, elimination of these substances must occur due to the diffusion law as described for conventional uremic toxins — urea, potassium and creatinine. In accordance to the diffusion mass transfer concept in the capillary dialyzer, elimination of low molecular weight compounds is most effective at high blood flow and dialysis fluid flow. The latter is confirmed by estimating the value of the dialyzer clearance for circulating HPAA at the blood flow of 200 ml/min as  $157,6 \pm 21,2$  ml/min at a dialysis fluid flow rate of 500 ml/min. Thus, the HPAA elimination efficiency in hemodialysis is comparable to the diffusion clearance of urea for this type of dialyzer.

In contrast, in a bypass mode the dialyzer clearance of HPAA was minimal and amounted to 11.6 ml/min at a blood flow of 200 ml/min (fig. 2). A special characteristic of the bypass regimen was the disconnecting the dialytic fluid flow. As a result, the outer side of the capillaries in the dialyzer was not washed by the media free from removable substances. The absence of concentration gradient across the membrane allowed to separately evaluate the sorption capacity of the material used in the dialyzer. Carrying out hemodialysis in a bypass mode did not affect the plasma concentration of phenolic metabolites suggesting the low sorption capacity of polysulfone membranes for the compounds of such nature. Data confirm the leading role of the diffusion mechanism in the elimination of PCAs.

Clearance of the low molecular weight substances in hemofiltration depends on the volume of the substitution fluid: the value of clearance is rela-

## Infectious complications

разом, эффективность удаления ГФУК при гемодиализе сопоставима с диффузионным клиренсом по мочеvine для данного диализатора.

Напротив, в режиме *by pass* клиренс диализатора по ГФУК оказался минимальным и составил 11,6 мл/мин при кровотоке 200 мл/мин (рис. 2). Особенностью режима *by pass* является отключение подачи диализирующего раствора, в результате чего внешняя сторона капилляров в диализаторе не омывается средой, свободной от удаляемых веществ. Отсутствие градиента концентрации на мембране позволяет изолированно оценить сорбционную способность материала, используемого в диализаторе. Проведение гемодиализа в режиме *by pass* не влияло на плазменную концентрацию фенольных метаболитов, что позволяет говорить о незначительной сорбционной способности полисульфоновых мембран для соединений этой природы и подтверждает ведущее значение диффузионного механизма в элиминации фенолкарбоновых кислот.

Клиренс низкомолекулярных веществ при гемодиализации зависит от объема замещаемой жидкости: при малых объемах субституата величина клиренса будет сравнительно небольшой, а лечебное воздействие менее эффективным. Эффективность ГДФ в отношении удаления фенолкарбоновых кислот оказалась ниже. Это можно объяснить малой диффузионной составляющей при проведении ГДФ по низкотоковой методике: поток диализирующего раствора при продленной ГДФ в 5–10 раз меньше, чем в аппаратах «искусственная почка». Клиренс диализатора ЕМiC<sub>2</sub> по микробным метаболитам оказался ниже по сравнению с диализатором и составил в среднем 107,38±15 мл/мин для ГФУК и 66,32 мл/мин для ГФМК при кровотоке 200 мл/мин (рис. 3).

Большая толщина и асимметричность структуры полисульфоновых гемофильтров, а также гидрофобные физико-химические свойства молекул, содержащих ароматическое кольцо, позволяют объяснить меньшие значения клиренсов для фенольных метаболитов, по сравнению с гемодиализом. В то же время, выполнение ГДФ в продленном режиме может быть более эффективным благодаря большей конвекционной дозе. Проведение неселективной гемосорбции и сорбции липополисахарида не сопровождалось значимым изменением концентрации микробных метаболитов.

### Выводы

1. У всех обследованных больных с почечной недостаточностью и клиническими проявлениями системного воспалительного ответа отмечалось существенное повышение концентрации низкомолекулярных ароматических метаболитов (фенолкарбоновых кислот) в сыворотке крови.

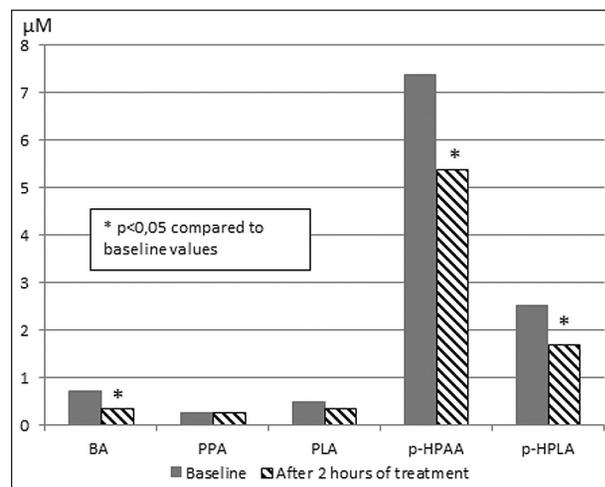


Рис. 3. Динамика концентрации фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови в результате гемодиализации с применением сверхвысокопроницаемого диализатора ЕМiC<sub>2</sub>.

Fig. 3. Dynamics in serum phenylcarboxylic acids concentration as a result of hemodiafiltration by using super-highly-permeable ЕМiC<sub>2</sub> dialyzers.

Note (примечание): Baseline — исходно; After 2 hours of treatment — через 2 часа лечения.

tively small and the therapeutic effect is less efficient at low volumes of substitution fluid. The effectiveness of HDF in eliminating PCAs was found to be lower. This can be explained by low diffusion component when performing HDF during the low-flow technique: dialytic fluid flow during extended HDF is 5–10 times lower than in the 'artificial kidney' device. The ЕМiC<sub>2</sub> dialyzer clearance of microbial metabolites was lower versus the dialyzer and averaged 107.38±15 ml/min for HPAA and 66.32 ml/min for HPLA at a blood flow of 200 ml/min (fig. 3).

The large thickness and the structural asymmetry of the polysulfone hemofilters as well as hydrophobic physicochemical properties of organic molecules with aromatic ring help explain smaller clearance values for phenolic metabolites compared to hemodialysis. At the same time, performing HDF in extended mode may be more effective due to a greater convection dose. Carrying out non-selective hemosorption and lipopolysaccharide sorption was not associated by a significant change in the concentration of microbial metabolites.

### Conclusions

1. There was a significant increase in concentration of the low molecular weight aromatic metabolites (phenylcarboxylic acids) in the serum in all examined patients with renal failure and clinical manifestations of the systemic inflammatory response.

2. Extracorporeal detoxification possess a significant effect on the serum levels of microbial

2. Проведение экстракорпоральной детоксикации оказало значимое влияние на сывороточный уровень микробных метаболитов. В результате гемодиализации концентрации пара-гидроксибензилуксусной и пара-гидроксибензилмолочной кислот уменьшались в 1,7 и 1,85 раз, соответственно.

3. Динамика содержания микробных метаболитов зависела от режима детоксикации, а также от характеристик применяемого гемодиализатора (коэффициента проницаемости, коэффициента просеивания). Ведущее значение в элиминации этих веществ играет диффузионный массоперенос через мембрану диализатора или гемофильтра.

4. Неселективная гемоперфузия и селективная ЛПС-сорбция не оказывали значимого влияния на содержание фенолкарбоновых кислот.

**Статья подготовлена при поддержке гранта № 15-15-00110 Российского научного фонда.**

#### Литература

1. Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Биомаркеры прокальцитонин и белок S100в в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 58–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-58>
2. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный протеин А (SP-A) — прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
3. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>
4. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Писарев В.М. Белок клеток Клара (Club Cell Protein) — новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-6-14>
5. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V., Boer W., Jennes S. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? *Blood Purif.* 2009; 28 (2): 135–143. <http://dx.doi.org/10.1159/000227282>. PMID: 19590180
6. Rabindranath K.S., Adams J., Macleod A.M., Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18 (3): CD003773. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003773.pub3>. PMID: 17636735
7. Lin H.H., Liu Y.L., Liu J.H., Chou C.Y., Yang Y.F., Kuo H.L., Huang C.C. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif. Organs.* 2008; 32 (6): 468–472. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00568.x>. PMID: 18422797
8. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эfferентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
9. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyllactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289–295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09494.x>. PMID: 15063498
10. Белобородова Н.В., Хоодакова А.С., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. Микробный путь образования фенолкарбоновых кислот в организме человека. *Биохимия*. 2009; 74 (12): 1657–1663. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297909120086>. PMID: 19961416
11. Russel W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G., Anderson S.E., Flint H.J. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57 (3): 523–535. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200594>. PMID: 23349065
12. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>

metabolites. As a result of hemodiafiltration, the concentration of para-hydroxyphenylacetic acid and para-hydroxyphenyllactic acid decreased 1.7 and 1.85 times, correspondingly.

3. Dynamics of the microbial metabolites concentration depended on the mode of detoxification and the characteristics of the applied hemodiafilter (penetration coefficient and sieving coefficient). A diffusion mass transfer through the dialyzer or hemofilter membrane plays a leading role in the elimination of these substances.

4. Non-selective hemoperfusion and selective lipopolysaccharide sorption had no significant effect on the level of phenylcarboxylic acids in blood serum.

**The article was prepared with the support of the grant No. 15-15-00110 of the Russian Science Foundation.**

#### References

1. Dmitrieva I.B., Beloborodova N.V., Chervenckaya E.A. Biomarkery prokalcitonin i belok S100v v kliniko-laboratornom monitoringe pri kriticheskikh sostoyaniyakh novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The biomarkers procalcitonin and S100v protein in the clinical and laboratory monitoring of neonatal critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 58–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-58>. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein A (SP-A) — prognostichesky molekulyarnyi biomarker pri ostrom respiratornom distress-sindrom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein A (SP-A) is a prognostic molecular biomarker in acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M. Noveye diagnosticheskie kandidatnye molekulyarnye biomarkery ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Shabanov A.K., Pisarev V.M. Belok kletok Klara (Club Cell Protein) — novyi diagnostichesky kandidatnyi molekulyarnyi biomarker pri nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Clara cell protein (Club Cell Protein) is a new diagnostic molecular candidate biomarker in nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-6-14>. [In Russ.]
5. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V., Boer W., Jennes S. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? *Blood Purif.* 2009; 28 (2): 135–143. <http://dx.doi.org/10.1159/000227282>. PMID: 19590180
6. Rabindranath K.S., Adams J., Macleod A.M., Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18 (3): CD003773. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003773.pub3>. PMID: 17636735
7. Lin H.H., Liu Y.L., Liu J.H., Chou C.Y., Yang Y.F., Kuo H.L., Huang C.C. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif. Organs.* 2008; 32 (6): 468–472. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00568.x>. PMID: 18422797
8. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>. [In Russ.]
9. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyllactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289–295. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09494.x>. PMID: 15063498
10. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bairamov I.T., Olenin A.Yu. Mikrobnyi put obrazovaniya fenilkarboonykh kislot v organizme che-

## Infectious complications

13. Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С. Способ лабораторной диагностики сепсиса. Патент РФ на изобретение №2423704.
14. Urbschat A., Obermüller N., Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*. 2011; 16 (Suppl 1): S22-S30. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2011.587129>. PMID: 21707441
15. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Гецина М.Л., Саршор Ю.Н. Способ оценки эффективности диализно-фильтрационной очистки крови. Патент РФ на изобретение №2423704.
16. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Гецина М.Л. Элиминация низкомолекулярных ароматических метаболитов во время экстракорпоральной детоксикации у больных ОПН при сепсисе. Мат-лы Девятой Междунар. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М.; 2014: 44–45.
17. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165–228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
18. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Оленин А.Ю., Карпова О.В., Гецина М.Л., Оленина Е.Г. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови человека. *Биохимия*. 2015; 80 (3): 449–455. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297915030128>. PMID: 25761691
19. Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С., Черневская Е.А., Хабиб О.Н. Происхождение и клиническое значение низкомолекулярных фенольных метаболитов в сыворотке крови человека. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5: 65–72.
11. Russel W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G., Anderson S.E., Flint H.J. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 57 (3): 523–535. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200594>. PMID: 23349065
12. Beloborodova N.V. Integratsiya metabolizma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 42–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>. [In Russ.]
13. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Khodakova A.S. Sposob laboratornoi diagnostiki sepsisa. Patent RF na izobretenie №2423704 [A method of laboratory diagnosis of sepsis. RF Patent for invention No. 2423704]. [In Russ.]
14. Urbschat A., Obermüller N., Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*. 2011; 16 (Suppl 1): S22–S30. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2011.587129>. PMID: 21707441
15. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Getsina M.L., Sarshor Yu.N. Sposob otsenki effektivnosti dializno-filtratsionnoi ochistki krovi. [A method of evaluating the effectiveness of dialysis filtration blood purification. RF Patent for invention No.2423704]. [In Russ.]
16. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Getsina M.L. Eliminatsiya nizkomolekulyarnykh aromatcheskikh metabolitov vo vremya ekstrakorporalnoi detoksikatsii u bolnykh OPN pri sepsise. Materialy Devyatoi Mezhdunarodnoi konferentsii «Aktualnye aspekty ekstrakorporalnogo ochishcheniya krovi v intensivnoi terapii». [Elimination of low-molecular-weight aromatic metabolites during extracorporeal detoxification in patients with acute renal failure in sepsis. Proceedings of the Ninth International Conference on Topical Aspects of Extracorporeal Blood Clearance in Intensive Care]. Moscow; 2014: 44–45. [In Russ.]
17. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165–228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
18. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Olenin A.Yu., Karpova O.V., Getsina M.L., Olenina E.G. Normalnyi uroven sepsisa-associirovannykh fenilkarbonovykh kislot v syvorotke krovi cheloveka. [Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum]. *Biochemistry*. 2015; 80 (3): 374–378. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297915030128>. PMID: 25761691. [In Russ.]
19. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Khodakova A.S., Chernevskaya E.A., Khabib O.N. Proiskhozhdenie i klinicheskoe znachenie nizkomolekulyarnykh fenolnykh metabolitov v syvorotke krovi cheloveka. [The origin and clinical value of human serum low-molecular-weight phenolic metabolites]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 5: 65–72. [In Russ.]

Поступила 10.05.15

Submitted 10.05.15

# ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗВАННОГО КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫМИ БАКТЕРИЯМИ НА ФОНЕ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. П. Сахаров, Л. Б. Козлов

Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России  
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

## Specific Features of Development of the Infectious Process Caused by Cultivable and Non-Cultivable Bacteria in the Presence of Experimental Burn Injury

S. P. Sakharov, L. B. Kozlov

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

**Цель исследования.** Изучить динамику развития инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы в эксперименте.

**Материалы и методы.** Исследовали 64 кролика, инфицированных в опытных группах подкожно культивируемыми и некультивируемыми бактериями *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в дозе  $10^5$  степени микробных клеток на фоне ожоговой травмы и в двух контрольных группах животных, которым не была нанесена термическая травма. Ожоговую травму кролики получали на фоне наркоза со степенью поражения IIIАВ. Некультивируемые бактерии вводили по методике предложенной Л. Б. Козловым с соавт., используя хладотермостат. Динамику развития инфекционного процесса наблюдали в течение 21 дня. Погибших животных вскрывали и определяли концентрацию бактерий во внутренних органах. В гистологических срезах определяли наличие патологических изменений. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью компьютерной программы STATISTIKA v 6.0, с использованием средней арифметической ошибки ( $M \pm m$ ). Результаты исследований статистически обрабатывали с определением критерия *t* Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью программного комплекса «Microsoft Excel-97» для IBM PC с вычислением коэффициента корреляции и его ошибки.

**Результаты.** Культивируемые бактерии на фоне ожоговой травмы вызывали инфекционный процесс во внутренних органах животных с развитием сепсиса на 8–12 день болезни с летальным исходом, а некультивируемые бактерии на фоне ожоговой травмы вызывали гибель животных в результате поражения головного мозга на 2–3 сутки с выделением *P.aeruginosa* из мозговой ткани.

**Заключение.** На течение ожоговой болезни в организме кроликов породы «шиншилла» существенное влияние оказывали как культивируемые, так и некультивируемые бактерии. Некультивируемые бактерии *P.aeruginosa* обладали тропизмом к нервной ткани, а у культивируемых бактерий тропизма не выявлено.

**Ключевые слова:** инфекционный процесс, ожоговая травма, культивируемые и некультивируемые бактерии *P.aeruginosa*

**Objective:** to study a trend in the development of the infectious process caused by cultivable and non-cultivable bacteria in Chinchilla rabbits with burn disease.

**Materials and methods.** The investigators examined 64 rabbits subcutaneously infected with cultivable and non-cultivable *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* at a dose of  $10^5$  microbial cells in the presence of burn injury in experimental groups and in two similar control groups of animals without thermal injury. Rabbits were exposed to IIIАВ degree burn injury under anesthesia. The non-cultivable bacteria were obtained by the pro-

Адрес для корреспонденции:

Леонид Козлов  
E-mail: kozlov@tyumsma.ru

Correspondence to:

Leonid Kozlov  
E-mail: kozlov@tyumsma.ru

## Infectious complications

cedure proposed by L. B. Kozlov et al., by applying a refrigerated heating circulator. The trend in the development of the infectious process was observed during 21 days. Dead animals were dissected; bacterial concentrations were estimated in their viscera and abnormal changes were determined in the histological specimens. The results of the investigations were statistically processed according to STATISTICA 6.0 using the mean arithmetic error ( $M \pm m$ ). Differences were statistically evaluated by Student's t-test and the Mann-Whitney test. A correlation analysis was made applying the software package Microsoft Excel-97 for IBM PC to compute correlation coefficients and their errors.

**Results.** The cultivable bacteria in the animals with burn injury induced an infectious process in their viscera to develop sepsis on days 8–12 of the disease with a fatal outcome and the non-cultivable bacteria in those with burn disease caused death due to brain injury on days 2–3, with *P.aeruginosa* isolated from brain tissue.

**Conclusion.** Both the cultivable and non-cultivable bacteria had significant effects in Chinchilla rabbits with burn disease. Non-cultivable *P.aeruginosa* had a tropism for nerve tissue, which was not found in the cultivable bacteria.

**Key words:** infectious process, burn disease, cultured and non-cultured *P.aeruginosa*

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-15-24

### Введение

Инфекционные осложнения являются одной из важных проблем реаниматологии [1–4]. В настоящее время известно около 45 видов микроорганизмов, относящихся к 30 родам, у которых обнаружены некультивируемые формы существования бактерий, из них 30 видов микроорганизмов патогенны для человека, а 15 видов бактерий относят к условно-патогенным или эубионтам человека, животных или растений [5–7]. Имеются сообщения о выделении некультивируемых форм бактерий в популяциях возбудителей холеры [8–11], туберкулеза [12], туляремии [13], легионеллеза [14], энтеропатогенных кишечных палочек [15, 16]. Феномен некультивируемости бактерий известен давно, однако, в периодической литературе встречаются единичные сообщения об их роли в инфекционном процессе. В основном, рассматривается возможность перехода бактерий в культивируемое состояние, как возможных возбудителей инфекционных заболеваний.

Ожоговая травма, обычно, сопровождается развитием генерализованного инфекционного процесса с высоким процентом летальности [17–21]. Поэтому актуальным является изучение влияния ожоговой травмы на развитие инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями.

### Материал и методы

Для решения поставленных задач изучали динамику развития инфекционного процесса у кроликов породы «шиншилла» на фоне ожоговой травмы. В качестве контроля провели заражение культивируемыми и некультивируемыми бактериями животных, которым не была предварительно нанесена термическая травма. Наблюдали 4 группы животных по 16 кроликов в каждой группе: 1. Кролики, инфицированные подкожно культивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus* на фоне ожоговой травмы; 2.

### Introduction

Infectious complications represent an important challenge in reanimatology [1–4]. Currently there are about 45 species of microorganisms belonging to 30 genera among which the non-cultivable forms of bacteria have been identified. The latter, include 30 species of microorganisms pathogenic for humans and 15 species of opportunistic, or eubiont, bacteria of humans, animals or plants [5–7]. There are reports on the allocation of non-cultivable forms of bacteria in populations of the causative agents of cholera [8–11], tuberculosis [12], tularemia [13], legionellosis [14] and enteropathogenic *Escherichia coli* [15, 16]. The phenomenon of «non-cultivability» of bacteria have long been known, however, in the periodic literature there are few reports on their role in the infectious process. Basically, transition from the state of non-cultivable bacteria to cultured bacteria might be considered as a possible cause of infectious diseases.

Burn injury usually is accompanied by the development of a generalized infectious process with a high rate of mortality [17–21]. Therefore, the study of effect of burn trauma on the development of infectious process caused by cultured and non-cultivable bacteria is of current interest.

### Materials and Methods

To solve the tasks we studied the dynamics of infectious process in chinchilla rabbits following burn injury. Animals with no burn trauma infected with uncultured or cultured forms of bacteria were used as groups of comparison (controls). As a control, was performed infecting cultivated and uncultivated bacteria of animals that have not been pre-applied thermal trauma. Four groups of rabbits were under investigation, 16 animals in each group that received subcutaneously: (1) cultured bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus* following the burn injury; (2) non-cultivable bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus* following the burn injury; (3) cultured bacteria *P.aeruginosa* and

Кролики, инфицированные подкожно некультивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus* на фоне ожоговой травмы; 3. Кролики, инфицированные подкожно культивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus*. 4. Кролики, инфицированные подкожно некультивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus*. Животным одновременно вводили смесь бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus* в равной концентрации —  $10^5$  степени микробных клеток. Наркоз осуществляли по методике, предложенной А. В. Разиной [22], а затем животным наносили термическую травму. Поверхность спины и боковые поверхности туловища кроликов погружали в водяную баню на 10 сек при температуре  $90^\circ\text{C}$ . Кролики получали ожоговую травму со степенью поражения IIIАБ.

Масса тела кроликов в исследуемых группах животных находилась в пределах 2234–2435 грамм, а ожоговая поверхность — 15,5–17,7% площади поверхности тела. Различия в массе тела кроликов и площади нанесенного ожога III АБ степени в исследуемых группах кроликов были несущественными ( $p>0,05$ ).

Для воспроизведения экспериментальной инфекции у кроликов использовали культуры бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus*, выделенные от больных, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени. Микробиологические исследования проводили в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию бактерий проводили, используя определитель бактерий по Берджи [23]. Некультивируемые бактерии выделяли от людей с ожоговой болезнью. Их концентрацию определяли по методике предложенной Л. Б. Козловым с соавт., используя хладотермостат [24, 25].

Опыты на кроликах проводили в виварии ФГБОУ ВПО «Государственного аграрного университета Северного Зауралья». Здоровых кроликов содержали в клетках в соответствии с требованиями санитарных правил (Утв. Главным Государственным санитарным врачом №1045-73).

Для выявления преморбидного фона за кроликами наблюдали в течение 21 дня до проведения опыта. Отбраковывали кроликов с признаками инфекционной патологии. После срока карантина кроликов помещали в экспериментальные клетки собственной конструкции [26] и в течение 3-х дней наблюдали за животными (процесс адаптации животных к новым клеткам). В виварии поддерживали температуру воздуха  $24\text{--}26^\circ\text{C}$  в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

В период эксперимента за кроликами проводили наблюдение в течение 21 дня. Погибших животных вскрывали и исследовали внутренние органы. Определяли концентрацию бактерий в органах животных и выявляли патологические изменения в гистологических препаратах. Для проведения гистологических исследований внутренние органы животных фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и

*S.aureus* (intact rabbits); (4) non-cultivable bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus* (intact rabbits). Animals were simultaneously injected bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus* at a concentration equal to  $10^5$  degree of microbial cells. Anesthesia was performed according to the method proposed by A. V. Rasina [22], and then the animals inflicted thermal injury. The back surface and side surfaces of the trunk of rabbits were immersed in a water bath for 10 sec at a temperature of  $90^\circ\text{C}$ . Rabbits received a burn injury of degree IIIАБ.

The body weight of rabbits in the study groups of animals ranged 2234–2435 grams and burned surface was 15.5–17.7% of the total surface area of the body. Differences in body weight of rabbits and burned areas were not significant ( $P>0.05$ ).

To reproduce the experimental infection in rabbits the bacterial cultures of *P.aeruginosa* and *S.aureus*, isolated from patients undergoing treatment in the Burn unit GBUZ TO «Regional clinical hospital №1» in Tyumen, were deployed. Microbiological studies were performed in accordance with the requirements of the order of Ministry of Public Health of RF N 535 «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods for practice in clinical diagnostic laboratories of medical institutions». Bacteria were identified with the aid of Berge' bacterial qualifier [23]. Non-cultivable bacteria were isolated from patients with burn disease and their concentration was determined by the method proposed by L. B. Kozlov et al., using thermofridge [24, 25].

Experiments on rabbits were carried out in vivarium of FG BOU VPO «the State Agrarian University of Northern Zauralye». Healthy rabbits were kept in cages in accordance to requirements of sanitary regulations (Appr. Chief State sanitary doctor, N 1045-73).

To identify premorbid background before the experiment, the rabbits were observed for 21 days. Rabbits with signs of infectious disease during quarantine were not included in the study. After the quarantine period the rabbits were placed into experimental cage of original design [26] and within 3 days animals were kept under observation for adaptation to new cages. In the vivarium a temperature of  $24\text{--}26^\circ\text{C}$  was maintained in accordance to the order of the Ministry of Public Health of Russian Federation, N. 267 from 19.06.2003, and requirements of the European Convention (Strasbourg, 1986) on housing, feeding and care of animals for research, and subsequent discarding and disposal of animals.

During the experiment the rabbits were under surveillance for 21 days. Dead animals were dissected and internal organs examined. Concentration of bacteria in the organs of animals was determined and pathological changes in histological preparations were identified. For histological studies the internal organs of animals were fixed in 10% neutral formalin and prepared for histological sections by the method of freezing and pouring into the wax. Histological specimens were stained with hematoxylin and eosin, Sudan III (for identification of fat droplets), Pero, the best (identification of granules of glycogen); accumulation of fibrin was determined by the method of D. D. Zerbino.

Statistical processing of the results was carried out using a computer program STATISTIKAv 6.0, and arithmetic means and errors ( $M\pm m$ ) were computed. All obtained data were statistically processed using Student's

## Infectious complications

готовили гистологические срезы методом заморозки и заливки в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, суданом III (выявление капель жира), по Перо, Бесту (выявление гранул гликогена), скопление фибрина определяли по методу Д. Д. Зербино.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью компьютерной программы STATISTIKA v 6.0, с использованием средней арифметической ошибки ( $M \pm m$ ). Все полученные данные статистически обрабатывали с определением критерия  $t$  Стьюдента и Вилкоксона – Манна–Уитни. Корреляционный анализ провели с помощью программного комплекса «Microsoft Excel-97» для IBM PC с вычислением коэффициента корреляции и его ошибки.

### Результаты и обсуждение

В результате развития клинической симптоматики и патологических изменений в организме животных наблюдали гибель кроликов. Гибель кроликов после введения культивируемых бактерий регистрировали с 8 по 12 день болезни, а на фоне ожоговой травмы животные погибали в период с 12 по 19 день. Гибель животных на фоне ожоговой травмы отмечали на 4 дня позднее по сравнению с группой животных, которым не была нанесена термическая травма.

Анализ микробной обсемененности внутренних органов животных инфицированных культивируемыми бактериями показал, что культура *P.aeruginosa* обладала односторонним антагонизмом в отношении культуры *S.aureus*. На 8 день болезни кроликов из легких и почек выделить культуру *S.aureus* не удалось, а концентрация *P.aeruginosa* составила  $3,0 \pm 0,3 \times 10^3$  микробных клеток в 1 грамме ткани.

Выявили транслокацию *Escherichia coli* из кишечника животных во внутренние органы. На 8 день болезни кроликов в печени концентрация *E.coli* составила  $1,1 \pm 0,03 \times 10^3$ . В почках *E.coli* определяли с 9 до 21 день после инфицирования кроликов в концентрациях  $3,6 \pm 0,1 \times 10^2$  –  $1,2 \pm 0,1 \times 10^3$ . Очевидно, гибель животных была обусловлена развитием инфекционного процесса, вызванного бактериями *P.aeruginosa* и *E.coli*.

Анализ микробной обсемененности внутренних органов животных инфицированных культивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы показал, что при ожоговой травме наблюдалась более выраженная транслокация бактерий из кишечника животных по сравнению с группой животных, которым не была нанесена термическая травма. Концентрация *E.coli* в печени с 12 до 15 дня болезни кроликов постоянно поддерживалась на уровне 9 логарифмов, а в легких такая концентрация бактерий сохранялась с 12 по 13 день болезни, т.е. количество бактерий было выше порогового уровня для развития сепсиса. Возможность развития сепсиса в условиях

t test and Wilcoxon – Mann – Whitney test. Correlation analysis was conducted using the software package Microsoft Excel-97» for the IBM PC with computing correlation coefficients and  $P$  values.

### Results and discussion

As a result of the development of clinical symptoms and pathological changes in animals rabbits were dying. After administration of cultured bacteria, the death of the rabbits were recorded from the 8<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> day of the disease; following the burn injury, the animals were killed between 12<sup>th</sup> day and 19<sup>th</sup> day. Death of animals with burn trauma was observed four days later compared to the group of animals with no thermal injury.

Analysis of microbial contamination of the internal organs of animals infected with cultured bacteria showed that the culture of *P.aeruginosa* experienced a one-sided antagonism from the culture of *S.aureus*. On day 8 of the disease attempts to isolate growing culture of *S.aureus* from lungs and kidneys failed, whereas the concentration of *P.aeruginosa* was estimated as  $3.0 \pm 0.3 \times 10^3$  microbial cells in 1 gram of tissue.

Translocation of *E.coli* from the intestines of animals to the internal organs was revealed. On day 8 of the disease of rabbits the concentration of *E.coli* in the liver was  $1.1 \pm 0.03 \times 10^3$ . In the kidney *E.coli* was observed from 9 to 21 days after infection of rabbits at concentrations of  $3.6 \pm 0.1 \times 10^3$  –  $1.2 \pm 0.1 \times 10^3$ . Obviously, the death of animals was due to the development of infectious process caused by bacteria *P.aeruginosa* and *E.coli*.

Analysis of microbial contamination of the internal organs of animals infected with cultured bacteria following burn injury showed that in burn disease more bacterial translocations from the intestines of animals occurred compared to the group of animals with no thermal injury. The concentration of *E.coli* in the liver within the period from 12 to 15 days of burn-induced illness rabbits were maintained at a level of 9 lg, whereas in the lungs the concentration of bacteria was maintained from 12 to 13 days of illness demonstrating the number of bacteria that was above the threshold level for the development of sepsis. The possibility of developing sepsis due to translocation of *E.coli* provides a base for the development of specific therapies aimed at preventing the development of sepsis caused by *E.coli*. It was impossible to isolate *E.coli* from the lungs and liver later. *E.coli* were allocated from kidneys up to 15<sup>th</sup> day of sickness of rabbits.

The translocation of *E.coli* from the intestines of animals was documented in histological specimens from the intestine. In animals killed within the period from 12<sup>th</sup> to 15<sup>th</sup> day the alterations of the intestine were observed. Examined histological sections demonstrated hyperemia of submucosa and mucosa of the intestine (Fig. 1).

транслокации *E.coli* дает основание для разработки специфической терапии направленной на предупреждение развития сепсиса в этот период, вызванного кишечной палочкой. В более поздние сроки из легких и печени выделить *E.coli* не удалось. Из почек *E.coli* выделялась до 15 дня болезни кроликов.

О транслокации кишечной палочки из кишечника животных свидетельствуют гистологические препараты. У животных погибших в период с 12 по 15 день наблюдали повреждение кишечника. На гистологических срезах отметили полнокровные сосуды подслизистого слоя и разрыв слизистой оболочки кишечника (рис. 1).

Концентрация культивируемой *P.aeruginosa* в организме кроликов в этот период (с 12 по 13 день болезни кроликов) не превышала 4 lg, а на 14–15 день болезни кроликов в легких количество *P.aeruginosa* составило  $4,2 \pm 0,2 \times 10^9$ , в печени —  $5,2 \pm 0,8 \times 10^9$ , а в почках —  $2,1 \pm 0,3 \times 10^3$ . Таким образом, наблюдалась смена возможных возбудителей, вызывающих сепсис у лабораторных животных. К 21 дню количество *P.aeruginosa* в почках снизилось до  $7,1 \pm 0,1 \times 10^3$ .

Итак, у лабораторных животных выявлены критические дни возникновения сепсиса, вызванного разными видами бактерий: *E.coli* и *P.aeruginosa*.

Результаты микробиологических исследований показали, что при ожоговой травме создаются благоприятные условия для размножения *E.coli* и *P.aeruginosa*, а репродукция *S.aureus* не наблюдалась, возможно, в результате антагонистических взаимоотношений между этими бактериями.

Результаты исследований по выявлению влияния ожоговой травмы на гибель лабораторных животных показали, что существенных различий в количестве погибших кроликов в исследуемых группах не отмечено. При введении некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы погибло 92,4% кроликов, а в условиях отсутствия термической травмы погибло 87,5% животных. При введении культивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы погибло 75% кроликов, а без нанесения ожога — 84,7%.

Ожоговая травма оказывала существенное влияние на течение инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями. Наблюдалось осложнение ожоговой травмы сопутствующим инфекционным процессом. В условиях инфицирования животных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой болезни на 2–3 сутки у животных отмечали симптоматику поражения головного мозга (отмечали судороги мышц, беспокойство, крик животных, развитие шока и гибель животных в течение первых двух суток). При вскрытии погибших животных отмечен отек мозговой ткани. На гистологических срезах головного мозга обнаружены признаки отека мягких

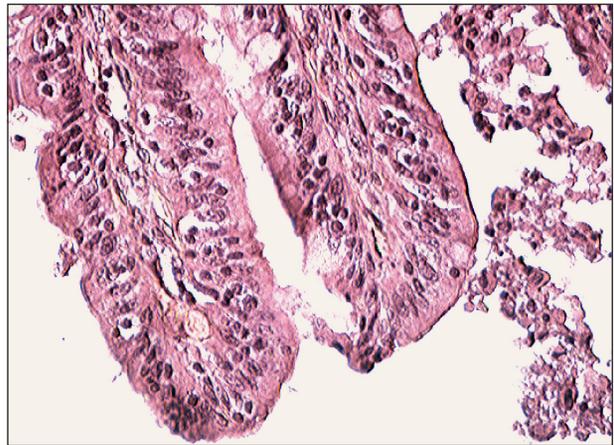


Рис. 1. Участки отсутствия слизистой оболочки кишечника у кролика, инфицированного культивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 40$ .

Fig. 1. Lack of intestinal mucosa of a rabbit infected with cultured bacteria following burn injury. Stained with hematoxyline and eosine,  $\times 40$ .

The concentration of cultured *P.aeruginosa* in the body of rabbits during this period (from 12 to 13 day of burn disease) did not exceed 4,0 lg, and on day 14–15 of the disease the number of *P.aeruginosa* was  $4.2 \pm 0.2 \times 10^9$  in the lungs, in the liver and  $5.2 \pm 0.8 \times 10^9$  in the liver and  $2.1 \pm 0.3 \times 10^3$  in kidneys. Thus, there was a change in possible pathogens causing sepsis in laboratory animals. By the 21<sup>st</sup> day, the number of *P.aeruginosa* bacteria in kidney decreased to  $7.1 \pm 0.1 \times 10^3$ .

Therefore, critical days of occurrence of sepsis caused by different types of bacteria, *E.coli* and *P.aeruginosa* were revealed in laboratory animals.

The results of microbiological studies showed that in burn disease there are conditions favorable for the growth of *E.coli* and *P.aeruginosa*, whereas reproduction of *S.aureus* was not observed presumably because of the antagonistic relationship between these bacteria.

The results of studies to identify the impact of burn injury on the death of laboratory animals showed no any significant differences in the number of dead rabbits in groups: (a) after administration of non-cultured bacteria to the rabbits under burn injury 92.4% of rabbits died, whereas in the absence of thermal injury 87.5% of the animals died; (b) administration of cultured bacteria following burn injury killed 75% of rabbits, whereas similar administration of bacteria to control animals resulted in 84.7% animals killed.

Burn injury significantly affected the infectious process caused by cultivable and non-cultivable bacteria. Complications of burn disease with concomitant infections were observed. Under infection of animals with non-cultivable bacteria on the background of burn disease at days 2–3 animals exhibited symptoms

## Infectious complications

мозговых оболочек, их утолщение, разрыхление волокнистых структур (рис. 2).

В крупных оболочечных сосудах наблюдали полнокровие, а в мелких — стаз. Отмечен неравномерно выраженный периваскулярный отек мозговой ткани. Эндотелий сосудов: наблюдались клетки с набухшими ядрами и со сморщиванием ядра вплоть до пикноза. В эндотелии и адвентициальных клетках накапливались липиды. В отделах коры больших полушарий и мозжечка, в полосатом теле, ядрах зрительного бугра, субталамическом ядре Люиса обнаружили различной формы некробиотические изменения нервных клеток. При микробиологическом исследовании из тканей головного мозга была выделена культура *P.aeruginosa*.

В условиях инфицирования животных культивируемыми бактериями на 12–14 день ожоговой болезни регистрировали симптоматику поражения внутренних органов, а на 15–19 день болезни животных появились признаки поражения ЦНС. У животных, которым не была нанесена термическая травма, культивируемые бактерии вызывали поражение внутренних органов животных.

Поражение головного мозга при ожоговой травме у больных людей наблюдал С. Е. Хрулев с соавт. [27–29] при наличии сопутствующего инфекционного процесса. На основании морфометрических показателей компьютерных томограмм головного мозга и уровня нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови больных, установлены поражения головного мозга в период с 1 по 5 день и с 16 по 18 день болезни.

Именно в эти сроки нами наблюдалась гибель экспериментальных животных при ожоговой травме: на 2–3 сутки наблюдались поражения головного мозга вызванного подкожным введением некультивируемых бактерий и на 15–19 сутки после введения культивируемых бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus*.

Культивируемые и некультивируемые бактерии у животных вызывали поражение желудочно-кишечного тракта. При аускультации в области живота у животных регистрировали отсутствие звуков в 28,6±12,5% случаев. Животные отказывались от еды в 42,9±13,7% и, объективно, у этих животных отмечалось вздутие живота в 42,9±13,7%. Отмеченные клинические признаки дают основание предположить, что у животных развивался парез кишечника. Очевидно, летальный исход у этих животных был связан с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и поражением внутренних органов в результате транслокации *E.coli*. На гистологических срезах кишечника наблюдалось полнокровие сосудов подслизистого слоя и разрыв слизистой оболочки кишечника. После заражения кроликов 4-й группы некультивируемыми бактериями кишечную

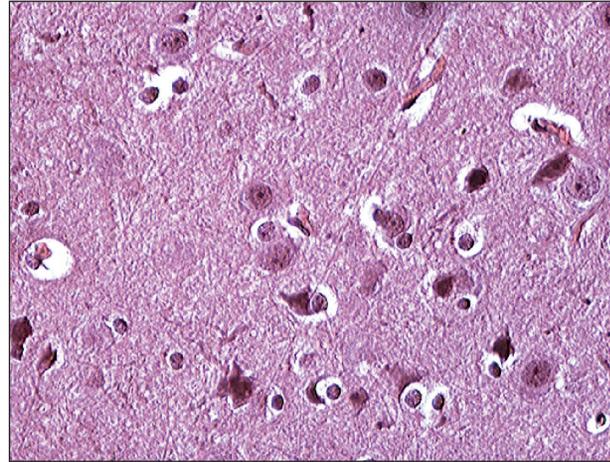


Рис. 2. Периваскулярный и периваскулярный отек головного мозга у кролика инфицированного некультивируемыми бактериями *P.aeruginosa* и *S.aureus* на фоне ожоговой травмы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40.

Fig. 2. Perivascular and pericellular cerebral edema in a rabbit infected with non-culturable bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus* following burn injury. Stained with hematoxyline and eosine, ×40.

of brain lesions (indicating muscle cramps, anxiety, cry of animals, developing shock and death during the first two days). Autopsy of dead animals showed swelling of the brain tissue. Histological sections of the brain showed signs of swelling of the meninges, their thickening and loosening of fibrous structures (Fig. 2).

In larger meningeal vessels the hyperemia was observed, whereas small vessels were characterized by stasis. In addition, irregularly significant pericellular swelling of the brain tissue was observed. The vascular endothelium: cells with swollen nuclei and shrinkage of the nucleus until pycnosis. Endothelium and adventitia cells: lipids were accumulated. In parts of the cerebral cortex and the cerebellum, striatum, nucleus of thalamus, subthalamic nucleus Lewis various forms of necrobiotic changes of nerve cells were observed. Microbiological examination of brain tissue resulted in isolation of cultivable *P.aeruginosa*.

In animals infected with cultured bacteria following induction of burn disease on days 12–14 of illness lesions of the internal organs were recorded. On days 15–19 day post-burn the animals showed signs of CNS lesions. In animals not suffered from thermal injury, cultivable bacteria caused damage of internal organs of animals.

Brain damage in burn disease in sick people was investigated by S. E. Khrulev et al. [27–29] and there was an associated infectious process. On the base of morphometric parameters of computer tomograms of the brain and determining the level of neuron-specific enolase in the serum of patients, occurrence of brain lesions within the period from days 1–5 day and days 16–18 of illness were defined.

By this date we have observed the death of experimental animals with burns: brain lesions caused by subcutaneous injection of non-culturable

палочку в печени определяли через 48 часов в концентрации  $0,8 \pm 0,1 \times 10^2$ . Она сохранялась в такой же концентрации до 21 дня наблюдения за кроликами. В легких *E.coli* определяли в период с 5 по 7-е сутки в концентрации  $1,0 \pm 0,1 \times 10^3$  микробных клеток. В почках со 2 — 21 день обследования кроликов сохранялась постоянная концентрация кишечной палочки с небольшими колебаниями ( $0,8 \pm 0,1 \times 10^2$  —  $9,0 \pm 0,1 \times 10^2$ ).

Ожоговая травма при заражении кроликов некультивируемыми бактериями повлияла на сроки максимальной концентрации *E.coli* во внутренних органах. Кишечную палочку в печени определяли на 4 день болезни кроликов в концентрации  $3,2 \pm 0,4 \times 10^6$  микробных клеток, а в легких на 9 день в концентрации  $2,4 \pm 0,2 \times 10^4$  микробных клеток в одном грамме исследуемой ткани.

Итак, при ожоговой травме, по сравнению с группой животных, которым не была нанесена ожоговая травма, наблюдали более интенсивную репродукцию *E.coli* в более поздние сроки (на 4 и 9 день болезни), что свидетельствует о более выраженном поражении кишечника животных.

Известно, что в процессе роста бактерий в жидкой питательной среде регистрируется лаг-фаза, экспоненциальная, стационарная и фаза «отмирания» бактерий. В стационарной фазе и фазе отмирания выделяется наибольшее количество метаболитов бактерий, препятствующих размножению бактерий. Под влиянием метаболитов бактерий и сигнальной информации бактерий происходит переход бактерий в некультивируемое состояние и их выделение из макроорганизма во внешнюю среду. Нами установлено, во внешней среде бактерии находятся в виде смешанных популяций, состоящих из культивируемых и некультивируемых бактерий, причем концентрация некультивируемых бактерий во много раз превышает концентрацию культивируемых бактерий.

В таком состоянии бактерии находятся во внешней среде до тех пор пока не возникнут условия для перехода некультивируемых бактерий в культивируемое состояние, которое и вызывает инфекционный процесс. В продромальном периоде инфекционного процесса при ожоговой травме создаются благоприятные условия для проникновения некультивируемых бактерий в головной мозг и перехода их в культивируемое состояние. Ориентировочно с 5 дня болезни репродукция бактерий в организме осуществляется в стационарной фазе и в организме поддерживается высокая концентрация метаболитов бактерий, действует сигнальная информация бактерий и бактерии переходят в некультивируемое состояние. Поэтому в этот период патологическое действие, вызванное некультивируемыми бактериями, не проявляется, т.е.

bacteria were observed on days 2–3 post-injury and on days 15–19 days after administration of cultured bacteria *P.aeruginosa* and *S.aureus*.

Cultivable and non-cultivable bacteria in animals caused the alterations of gastrointestinal tract. In the abdomen auscultation recorded no sounds in  $28.6 \pm 12.5\%$  of cases. The animals refused food in  $42.9 \pm 13.7\%$  cases and showed bloating in  $42.9 \pm 13.7\%$  of cases. Marked clinical signs justifies that animals have developed paresis. Obviously, death in these animals was associated with dysfunction of the gastrointestinal tract and damage to internal organs as a result of translocation of *E.coli*. On the histological sections of the intestine hyperemia of submucosa and mucosa of the intestine were observed. After infection of rabbits from the 4<sup>th</sup> group with non-cultivable bacteria *E.coli* bacteria were allocated from the liver in 48 hours at a concentration of  $0.8 \times 10^2 \pm 0.1 \times 10^2$  and remained at similar concentration until day 21. In the lungs *E.coli*, was determined during 5–7 days in an amount of  $1.0 \times 10^3 \pm 0.1 \times 10^3$  microbial cells. In kidneys during 2–21 day of the survey rabbits maintained *E.coli* at a constant concentration with small fluctuations ( $0.8 \times 10^2 \pm 0.1 \times 10^2$  —  $9.0 \times 10^2 \pm 0.1 \times 10^2$ ).

Burn injury of rabbits infected with non-culturable bacteria affected the timing of maximum concentration of *E.coli* in the internal organs. In the liver, *E.coli* were detect on the 4<sup>th</sup> day of disease in an amount of  $3.2 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$  microbial cells and in the lungs on day 9 in an amount of  $2.4 \times 10^4 \pm 0.2 \times 10^4$  microbial cells in one gram of the tissue.

Thus, during the burn disease there was an intensive reproduction of *E.coli* (vs. correspondent control group with no burn trauma) at a later date (on days 4–9 of illness) indicating a more severe lesion of the intestines of animals.

It is known that growth of bacteria in a liquid nutrient medium experience lag phase, exponential phase, stationary phase and phase of dying (decay) of bacteria. In the stationary and decay phases the largest number of metabolites of bacteria is allocated preventing the growth of bacteria. Metabolites of bacteria and signal information liberated from bacteria cause the transition of bacteria to non-cultivable state and their allocation into the environment. We noticed that in the environment the bacteria are keeping in the form of mixed populations consisting of cultivable and non-cultivable bacteria, whereas the concentration of non-cultivable bacteria is several times higher than the concentration of cultivable bacteria.

In this state the bacteria are in the environment until the conditions appear to move from non-cultivable state toward cultivable condition that results an infectious process. In the prodromal period of infection in burn patients favorable conditions for the penetration of non-cultivable bacteria in the brain and their transition to a cultivable state are promoted. Approximately beginning from the 5<sup>th</sup> day of illness the

## Infectious complications

создаются условия препятствующие переходу бактерий в культивируемое состояние. В стадии реконвалесценции организм освобождается от возбудителей, их метаболитов, не действует сигнальная информация бактерий и поэтому создаются условия для перехода некультивируемых бактерий в культивируемое состояние. В связи с этим и наблюдается поражение головного мозга у лабораторных животных.

### Заключение

На основании клинических, микробиологических и гистологических исследований установлено влияние ожоговой травмы на развитие инфекционного процесса у кроликов породы «шиншилла», вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями. При ожоговой травме создаются благоприятные условия для перехода синегнойной палочки из некультивируемого в культивируемое состояние, а также для размножения *P.aeruginosa* во внутренних органах животных, при этом проявляется односторонний антагонизм по отношению к культуре *S.aureus*. На фоне ожоговой травмы в более поздние сроки наблюдается транслокация бактерий из кишечника и более интенсивная репродукция синегнойной палочки, перешедшей из некультивируемого состояния в культивируемое. Выявленные сроки максимальной концентрации бактерий *P.aeruginosa* и *E.coli* во внутренних органах экспериментальных животных дают основание для своевременного планирования этиотропной терапии, направленной на предупреждение развития инфекционного процесса.

### Литература

1. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>
2. Яковлев А.Ю., Гуцица Н.Н., Ниязатов А.А., Зайцев Р.М., Голубцова Е.Ю., Рябикова М.А. Ранняя оценка эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии путем количественного определения липополисахарида. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
3. Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н., Четвериков М.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>
4. Шабанов А.К., Булава Г.В., Андросова М.В., Кузовлев А.Н., Кислухина Е.В., Хубутия М.Ш. Роль ранней иммунозаместительной терапии в снижении частоты развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>
5. Волянский Ю.Л. Некультивируемое состояние аспорогенных бактерий: теоретические аспекты проблемы и ее практическая значимость. *Инфекционные болезни (Украина)*. 2004; 1: 5–9.
6. Соколенко А.В. Некультивируемые формы бактерий: распространение в природе, индукторы некультивируемого состояния и реверсии. *Соврем. наукоёмкие технологии*. 2006; 2: 11–15.
7. Heim S., Lleo M., Bonato V., Guzman C.A., Canerari P. The viable but nonculturable state and starvation are different stress responses of

reproduction of bacteria in the organism is keeping in a stationary phase and in the body this state is supported by the high concentration of metabolites of bacteria, the signaling information begins to act and bacteria transits toward non-cultivable state. Therefore, during this period the pathological action caused by non-cultivable bacteria does not exist, i.e., the existed conditions prevent the transition of «dormant» bacteria to cultivable state. At a convalescence stage the body is released from agents and their metabolites, signaling information from bacteria does not act that create conditions for the transition of non-cultivable bacteria to cultivable state. Because of these alterations the brain damage in laboratory animals becomes evident.

### Conclusion

Based on clinical, microbiological and histological studies the effect of burn disease on the development of infectious process in chinchilla rabbits caused by cultivable and non-cultivable bacteria was established. In burn disease conditions that favor transition of *E.coli* from non-cultivable to cultivable condition are developing beneficial for reproduction of *P.aeruginosa* in internal organs of animals. Under these conditions, a unilateral antagonism vs. *S.aureus* was observed. Following induction of burn disease in later periods the translocation of bacteria from the gut and more intensive reproduction of *E.coli* transited from an uncultivable state to cultivable state became evident. Identification of periods associated with maximum accumulation of bacteria *P.aeruginosa* and *E.coli* in the internal organs provide the basis for timely planning of etiotropic therapy to prevent developing the infectious process in experimental setting.

### References

1. Shabanov A.K., Khubutia M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitionkov M.I. Dinamika urovnya prokaltsitonina pri razvitii nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoy v otdelenii reanimatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>. [In Russ.]
2. Yakovlev A.Yu., Gushchina N.N., Niyazmatov A.A., Zaitsev R.M., Golubtsova E.Yu., Ryabikova M.A. Rannaya otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii nozokomialnoi pnevmonii putem kolichestvennogo opredeleniya lipopolisakharida. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early evaluation of the efficiency of antibiotic therapy for nosocomial pneumonia by quantifying lipopolysaccharide. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>. [In Russ.]
3. Ushakova N.D., Shevchenko A.N., Chetverikov M.V., Zlatnik E.Yu., Zykova T.A. Rezultaty primeniya selektivnoi adsorbtsii endotoksina pri sepsise u onkologicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Results of using selective endotoxin adsorption in cancer patients with sepsis. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>. [In Russ.]
4. Shabanov A.K., Bulava G.V., Androsova M.V., Kuzovlev A.N., Kislukhina E.V., Khubutia M.Sh. Rol rannei immunozamestitelnoi terapii v snizhenii chastoty razvitiya nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of early immune replacement therapy in reducing the rate of nosocomial pneumonia in severe polytrauma. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>. [In Russ.]

- Enterococcus faecalis, as determined by proteome analysis. *J. Bacteriol.* 2002; 184 (23): 6739–6745. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.184.23.6739-6745.2002>. PMID: 12426365
8. Binsztejn N., Costagliola M.C., Pichel M., Jurquiza V., Ramirez F.C., Akseman R., Vacchino M., Huq A., Colwell R.R. Viable but nonculturable Vibrio cholerae O1 in the aquatic environment of Argentina. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70 (12): 7481–7486. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03468.x>. PMID: 15574951
  9. Тафельштейн Э.А., Голубинский Е.П., Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Буренина Л.Ф., Миронова Л.В., Сатто С.Г., Марков Е.Ю., Капустин Ю.М., Белобородов Ю.В. Экспериментальное получение некультивируемых форм Vibrio cholerae eltor и характеристика их биологических свойств. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2004; 1: 13–18. PMID: 15024974
  10. Соколенко А.В., Меньшикова Е.А., Асеева Л.Е., Миронова А.В., Титова С.В. Окислительный стресс как причина образования некультивируемых форм Vibrio cholerae. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2006; 1 (91): 45–49.
  11. Mizuno Y., Wai S.N., Ishikawa T., Takada A., Yoshida S. Resuscitation of viable but nonculturable cells of Vibrio parahaemolyticus induced at low temperature under starvation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000; 186 (1): 115–120. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09091.x>. PMID: 10779722
  12. Шлеева М.О., Мукамолова Г.В., Телков М.В., Березинская Т.Л., Сыроешкин А.В., Бикетов С.Ф., Капрельянц А.С. Образование «некультивируемых» клеток Micobacterium tuberculosis и их оживление. *Микробиология.* 2003; 72 (1): 76–83. PMID: 12698796
  13. Романова Л.В., Мишанкин Б.Н., Пичурин Н.Л., Водопьянов С.О., Саямов С.Р. Некультивируемые формы Francisella tularensis. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2000; 2: 11–15. PMID: 10808564
  14. Steinert M., Emödy L., Amann R., Hacker J. Resuscitation of viable but nonculturable Legionella pneumophila Philadelphia JR32 by Acanthamoeba castellanii. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997; 63 (5): 2047–2053. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00131-12>. PMID: 9143134
  15. Четина Е.В. Влияние некоторых физиологических и генетических факторов на процесс перехода энтеротоксигенных штаммов Escherichia coli в некультивируемое состояние. *Мол. генетика, микробиол., вирусол.* 1997; 1: 8–14. PMID: 9082186
  16. Makino S.I., Kii T., Asakura H., Shirahata T., Ikeda T., Takeshi K., Itoh K. Does enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 enter the viable but nonculturable state in salted salmon roe? *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66 (12): 5536–5539. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.66.12.5536-5539.2000>. PMID: 11097946
  17. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. М.: Вузовская книга; 2010: 416.
  18. Баиров Г.А. Детская травматология. СПб.: Питер; 2000: 384.
  19. Баранов А.А. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 848.
  20. Ортенберг Э.А., Ковалева Н.А., Христенко Я.В., Кирушок Г.И., Хохлявин Р.Л. Стафилококковая инфекция в многопрофильном стационаре: характер и резервы оптимизации антибактериальной терапии. *Мед. наука и образование Урала.* 2014; 15 (1) (77): 120–124.
  21. Иванов В.В., Сахаров С.П., Поляков А.П. Термическая травма у детей – как социально-экономическая проблема. *Мед. наука и образование Урала.* 2010; 11 (2-2) (62): 32–33.
  22. Разина А.В. Общая анестезия кроликов. В кн.: Ветеринарная медицина. Казань: 2007; 4: 140–142.
  23. Хоут Дж., Криг Н. Определитель бактерий Берджи. М.: Мир; 1997; 1: 432; 2: 368.
  24. Козлов Л.Б., Диц Е.В., Ефимов В.В., Санников А.Г., Бутков И.И., Козлов А.Л. Способ выделения некультивируемых бактерий стафилококка. Патент РФ на изобретение №2470074.
  25. Козлов Л.Б., Ефимов В.В., Диц Е.В., Санников А.Г., Бутков И.И., Козлов А.Л. Хладотермостат для выделения некультивируемых бактерий. Патент РФ на изобретение №125888.
  26. Козлов Л.Б., Сахаров С.П., Диц Е.В., Ефимов В.В., Ванбендер Е.Л., Бутков И.И., Козлов А.Л., Сенникова Е.С., Тусупбекова И.Н., Безносоев Е.В., Сахарова С.В. Устройство для проведения экспериментов на кроликах. Патент РФ на изобретение №132314.
  27. Хрулев С.Е., Воробьев А.В., Белова А.Н. Поражения головного мозга при термической травме: особенности клинической картины и факторы риска. *Травматология и ортопедия России.* 2007; 3 (45): 31–35.
  28. Хрулев С.Е. Уровень нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови больных с ожоговой травмой. *Соверм. наукоемкие технологии.* 2009; 6: 53–54.
  29. Хрулев С.Е. Клинико-компьютерно-томографические корреляции энцефалопатии у детей с ожоговой травмой. *Мед. визуализация. Спец. выпуск.* 2009: 457–458.
  5. Volyansk Yu.L. Некulturabelnoe sostoyaniye asporogennykh bakterii: teoreticheskie aspekty problemy i ee prakticheskaya znachimost. [Nonculturable state of asporogenous bacteria: theoretical aspects of the problem and its practical significance]. *Infektsionnye Bolezni (Ukraina).* 2004; 1: 5–9. [In Russ.]
  6. Sokolenko A.V. Nekultiviruemye formy bakterii: rasprostraneniye v prirode, induktory nekultiviruемого sostoyaniya i reversii. [Non-cultured bacteria: Spread in nature, inducers of a non-cultured state and reversion]. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii.* 2006; 2: 11–15. [In Russ.]
  7. Heim S., Lleo M., Bonato B., Guzman C.A., Canepari P. The viable but nonculturable state and starvation are different stress responses of Enterococcus faecalis, as determined by proteome analysis. *J. Bacteriol.* 2002; 184 (23): 6739–6745. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.184.23.6739-6745.2002>. PMID: 12426365
  8. Binsztejn N., Costagliola M.C., Pichel M., Jurquiza V., Ramirez F.C., Akseman R., Vacchino M., Huq A., Colwell R.R. Viable but nonculturable Vibrio cholerae O1 in the aquatic environment of Argentina. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70 (12): 7481–7486. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03468.x>. PMID: 15574951
  9. Tafelshstein E.A., Golubinsky E.P., Maramovich A.S., Urbanovich L.Ya., Burenina L.F., Mironova L.V., Sappo S.G., Markov E.Yu., Kapustin Yu.M., Beloborodov Yu.V. Eksperimentalnoe polucheniye nekultiviruemykh form Vibrio cholerae eltor i kharakteristika ikh biologicheskikh svoystv. [Experimental non-culturable Vibrio cholerae eltor and its biological properties]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2004; 1: 13–18. PMID: 15024974. [In Russ.]
  10. Sokolenko A.V., Menshikova E.A., Aseyeva L.E., Mironova A.V., Titova S.V. Okislitelnyi stress kak prichina obrazovaniya nekultiviruemykh form Vibrio cholerae. [The oxidation stress as a cause of origination of non-culturable Vibrio cholerae forms]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii.* 2006; 1 (91): 45–49. [In Russ.]
  11. Mizuno Y., Wai S.N., Ishikawa T., Takada A., Yoshida S. Resuscitation of viable but nonculturable cells of Vibrio parahaemolyticus induced at low temperature under starvation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000; 186 (1): 115–120. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09091.x>. PMID: 10779722
  12. Shleyeva M.O., Mukamolova G.V., Telkov M.V., Berenzinskaya T.L., Syroeshkin A.V., Biketov S.F., Kaprelyants A.S. Obrazovanie «nekultiviruemykh» kletok Micobacterium tuberculosis i ikh ozhivleniye. [Formation of nonculturable Mycobacterium tuberculosis and their regeneration]. *Mikrobiologiya.* 2003; 72 (1): 76–83. PMID: 12698796. [In Russ.]
  13. Romanova L.V., Mishankin B.N., Pichurina N.L., Vodopyanov S.O., Sayamov S.R. Nekultiviruemye formy Francisella tularensis. [Noncultivable forms of Francisella tularensis]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2000; 2: 11–15. PMID: 10808564. [In Russ.]
  14. Steinert M., Emödy L., Amann R., Hacker J. Resuscitation of viable but nonculturable Legionella pneumophila Philadelphia JR32 by Acanthamoeba castellanii. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997; 63 (5): 2047–2053. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00131-12>. PMID: 9143134
  15. Chetina E.V. Vliyaniye nekotorykh fiziologicheskikh i genicheskikh faktorov na protsess perekhoda enterotoksigenykh shtammov Escherichia coli v nekultiviruемое sostoyaniye. [The effect of various physiological and genetic factors on the transition process of enterotoxigenic strains of Escherichia coli into uncultured state]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya.* 1997; 1: 8–14. PMID: 9082186. [In Russ.]
  16. Makino S.I., Kii T., Asakura H., Shirahata T., Ikeda T., Takeshi K., Itoh K. Does enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 enter the viable but nonculturable state in salted salmon roe? *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66 (12): 5536–5539. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.66.12.5536-5539.2000>. PMID: 11097946
  17. Alekseyev A.A., Krutikov M.G., Yakovlev V.P. Ozhogovaya infektsiya. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lecheniye. [Burn infection. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. Moscow: Vuzovskaya Kniga; 2010: 416. [In Russ.]
  18. Bairov G.A. Detskaya travmatologiya. [Pediatric traumatology]. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 384. [In Russ.]
  19. Baranov A.A. Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Neonatology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 848. [In Russ.]
  20. Ortenberg E.A., Kovaleva N.A., Khristenko Ya.V., Kirushok G.I., Khokhlyavin R.L. Stafilocokkovaya infektsiya v mnogoprofilnom statSIONARE: kharakter i rezervy optimizatsii antibakterialnoi terapii. [Staphylococcal infection in multiprofiled hospital: clinical patterns and therapy optimization opportunities]. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2014; 15 (1) (77): 120–124. [In Russ.]
  21. Ivanov V.V., Sakharov S.P., Polyakov A.P. Termicheskaya travma u detei – kak sotsialno-ekonomicheskaya problema. [Thermal trauma in children is social and economic problem]. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2010; 11 (2–2) (62): 32–33. [In Russ.]

Поступила 16.04.15

## Infectious complications

22. *Razina A.V.* Obshchaya anesteziya krolikov. V kn.: Veterinarnaya meditsina. [General anesthesia of rabbits. In: Veterinary medicine]. Kazan: 2007; 4: 140–142. [In Russ.]
23. *Holt J., Krieg N.R.* Opredelitel bakterii Berdzhi. [Bergey's Manual of Systematic Bacteriology]. Moscow: Mir; 1997; 1: 432; 2: 368. [In Russ.]
24. *Kozlov L.B., Dits E.V., Efimov V.V., Sannikov A.G., Butkov I.I., Kozlov A.L.* Sposob vydeleniya nekultiviruemykh bakterii stafilokokka. Patent RF na izobretenie №2470074. [Procedure for isolation of non-cultured Staphylococcus bacteria. RF Patent for invention No.2470074]. [In Russ.]
25. *Kozlov L.B., Efimov V.V., Dits E.V., Sannikov A.G., Butkov I.I., Kozlov A.L.* Khladotermostat dlya vydeleniya nekultiviruemykh bakterii. Patent RF na izobretenie №125888. [Refrigerated heating circulator for isolation of non-cultured bacteria. RF Patent for invention No.125888]. [In Russ.]
26. *Kozlov L.B., Sakharov S.P., Dits E.V., Efimov V.V., Vanbender E.L., Butkov I.I., Kozlov A.L., Sennikova E.S., Tusupbekova I.N., Beznosov E.V., Sakharova S.V.* Ustroystvo dlya provedeniya eksperimentov na krolikakh. Patent RF na izobretenie №132314. [A device for experiments on rabbits. RF Patent for invention No.132314]. [In Russ.]
27. *Khrulev S.E., Vorobyev A.V., Belova A.N.* Porazheniya golovnogo mozga pri termicheskoj travme: osobennosti klinicheskoi kartiny i factory riska. [Brain lesions in thermal injury: clinical features and risk factors]. *Traumatalogiya i Ortopediya Rossii.* 2007; 3 (45): 31–35. [In Russ.]
28. *Khrulev S.E.* Uroven neiron-spetsificheskoi enolazy v syvorotke krovi bolnykh s ozhogovoi travmoi. [The level of neuron-specific enolase in the serum of patients with burn injury]. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii.* 2009; 6: 53–54. [In Russ.]
29. *Khrulev S.E.* Kliniko-kompyuterno-tomograficheskie korrelyatsii entsfalopatii u detei s ozhogovoi travmoi. [Clinical-computed tomographic correlations of encephalopathy in children with burn injury]. *Meditsinskaya Vizualizatsiya. Spetsialnyi Vypusk.* 2009: 457–458. [In Russ.]

Submitted 16.04.15

19–20 ноября 2015 г.  
Россия, Москва



# XVII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ  
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

### ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИЙ ПЛАНИРУЕТСЯ ОБСУДИТЬ ПРОБЛЕМЫ:

- Травма и кровопотеря.
- Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ.
- Острые расстройства гемодинамики.
- Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях.
- Инфекционные осложнения в реаниматологии.
- Экстракорпоральные методы в реаниматологии.
- Анестезиология-реаниматология в специализированных областях хирургии.
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии.

### Планируется проведение спутниковых симпозиумов и совместных заседаний с медицинскими научными обществами:

- Обществом по изучению шока (Россия).
- Национальным советом по реанимации (обсуждение новых рекомендаций по сердечно-легочной реанимации Европейского совета по реанимации, 2015).

Подробная информация на сайте мероприятия:  
[www.spasti-zhizn.ru](http://www.spasti-zhizn.ru)

Вопросы, связанные с научной программой конференции:  
Научно-организационный отдел ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского»

Тел./факс: +7 (495) 650 96 77  
E-mail: [niiorramn@niiorramn.ru](mailto:niiorramn@niiorramn.ru), [or\\_org@mail.ru](mailto:or_org@mail.ru)

По всем вопросам Вы можете обращаться:



Федосова Анастасия  
+7 (495) 960 21 90, доб. 146  
E-mail: [afedosova@ctogroup.ru](mailto:afedosova@ctogroup.ru)

## ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, Б. В. Батоцыренов,  
А. Т. Лоладзе, Д. В. Баранов, И. В. Неженцева

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

### Optimization of Intensive Care of Patients with Delirium Tremens

G. A. Livanov, A. N. Lodyagin, B. V. Batotsyrenov, A. T. Loladze, D. V. Baranov, I. V. Nezhentseva

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

**Цель исследования.** Целью настоящей работы явилось совершенствование интенсивной терапии острых отравлений этанолом, осложненных развитием алкогольного делирия.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные обследования и лечения 173 больных с острыми тяжелыми отравлениями этанолом, осложнившихся развитием алкогольного делирия, из них 105 пациентам в схеме лечения вводился препарат Цитофлавин, 68 — были пролечены по общепринятым методикам. Помимо общего обследования, проведена оценка клинического течения, показателей газового состава крови и водно-электролитного баланса, объема циркулирующей крови красочно-гематокритным методом.

**Результаты.** Установлено, что коррекция нарушений соматических функций и метаболических расстройств с помощью препарата Цитофлавин наряду с медикаментозным сном, ведет к быстрому купированию явлений психоза, предупреждает развитие отека головного мозга, оказывает благоприятное влияние на последующее состояние больных, значительно сокращает период астенизации и смягчает степень ее проявлений.

**Закключение.** Полученные результаты могут служить основанием для широкого применения в наркологической практике в схеме лечения препарата Цитофлавин, поскольку это ведет к нормализации обменных процессов и, как следствие, к более быстрому выздоровлению.

**Ключевые слова:** острые отравления, этанол, алкогольный делирий, Цитофлавин, отек-набухание головного мозга

**Objective:** to improve intensive therapy for acute ethanol intoxications complicated by the development of delirium tremens.

**Subjects and methods.** The data of examination and treatment were analyzed in 173 patients with acute severe ethanol intoxications complicated by the development of delirium tremens, out of them 105 patients received Cytoflavin incorporated into a treatment regimen and 68 patients were treated according to conventional procedures. In addition to physical examination, the clinical course of the disease, blood gas composition and water-electrolyte balance parameters, and circulating blood volume were estimated by a dye-hematocrit method.

**Results.** Correction of somatic dysfunctions and metabolic disorders with Cytoflavin along with medical sleep was found to lead to rapid arrest of the signs of the psychosis, to prevent brain edema, to have a positive impact on the further status of patients, to considerably reduce the period of asthenization and to ameliorate its manifestations.

**Conclusion.** The findings may serve as a basis for the wide use of Cytoflavin in a treatment regimen in narcological practice since it leads to normalization of metabolic processes and hence to a more rapid recovery.

**Key words:** acute intoxications, ethanol, delirium tremens, Cytoflavin, brain edema/swelling

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-25-33

**Адрес для корреспонденции:**

Баир Батоцыренов  
E-mail: bbair@mail.ru

**Correspondence to:**

Bair Batotsyrenov  
E-mail: bbair@mail.ru

## Введение

Отравления, их диагностика и лечение являются одной из актуальных проблем реаниматологии [1–4]. Отравления этанолом — одна из главных причин экстренной госпитализации больных с острыми отравлениями [5]. По данным Центра лечения острых отравлений Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2011 по 2014 годы сохранялась стабильно высокая частота поступления больных с острым отравлением этанолом. В 2011 г. было госпитализировано 1312 больных; в 2012 г. — 1221 больной; в 2013 г. поступило 1359 человек; в 2014 г. число больных с острым отравлением этанолом составило 1223 человека. Следует отметить, что в настоящее время у целого ряда больных тяжесть состояния определяется не только токсическими механизмами действия этанола, но и тем, что в посткоматозном периоде при длительной предшествовавшей алкоголизации отмечается развитие металкогольных психозов, наиболее частой формой из которых является алкогольный делирий [6–8]. Существующие методы интенсивной терапии алкогольного делирия остаются малоэффективными, это при том, что в течение всего периода нарушений сознания организм больного подвергается повышенной фармакологической нагрузке в условиях, по сути, полиорганной недостаточности [9]. Летальность при наиболее тяжелых формах алкогольного делирия может достигать 47% [10].

В связи с этим, наиболее перспективным направлением в лечении алкогольного делирия представляется комплекс мероприятий, включающий максимально эффективное подавление патологической психической активности, вплоть до введения больных в наркоз; использование в программе инфузионной терапии субстратных антигипоксантов с целью уменьшения метаболических нарушений — что является патогенетически обоснованным при развитии острой церебральной недостаточности у больных в критическом состоянии с острыми отравлениями [11].

Цель настоящей работы — совершенствование интенсивной терапии острых отравлений этанолом, осложненных развитием алкогольного делирия.

## Материал и методы

Анализирована эффективность лечения 173 пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе. Пациенты были поделены на 2 группы. Первую группу составили 105 больных, которые получили в схеме терапии эффективное подавление патологической психической активности вплоть до введения больных в наркоз и препарат Цитофлавин (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург). Во

## Introduction

Poisoning, their diagnosis and treatment are current challenges in rehabilitation [1–4]. Ethanol poisoning is a main cause of emergency admission of patients with acute poisoning at a hospital [5]. According to the database collected between 2011–2014 at the Center for the treatment of acute poisoning of the I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, there is stable high frequency of admission of patients with acute ethanol poisoning to the hospital (in 2011 — 1312 patients, 2012 — 1221 patient; in 2013 — 1359 patient; in 2014 — 1223 patients). It should be noted that the severity of condition is determined not only by toxic effects of ethanol, but also due to continuous, preceded alcoholism causing psychosis, the most common form of which is delirium tremens [6–8]. Current methods of intensive care treatment of delirium tremens are of low effectivity despite the fact that during the period of unconsciousness the patient's body is subjected to increased concentrations of drugs similarly to multiple organ failure [9]. Mortality in the most severe forms of alcoholic delirium is high and may reach 47% [10].

Most promising strategies of treatment of delirium tremens include suppression of pathological mental activity prior to anesthesia and infusion of antihypoxants to reduce metabolic disorders [11].

The aim of this work was to improve the effectiveness of intensive therapy of complicated forms of acute ethanol poisoning (delirium tremens) by including to the treatment the effective suppression of pathological mental activity and Cytoflavin.

## Materials and Methods

The study was performed at the Department of Intensive Care №3 (Center for the treatment of acute poisoning of the I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine) during the examination and treatment of 173 patients. The criteria for inclusion in the study was the presence of acute ethanol poisoning and clinical sign of delirium tremens diagnosed after 12–48 hours after the admission. Patients were divided into two groups: group 1 included 105 patients who received treatment according to the protocol of effective suppression of pathological mental activity until anesthesia and the use of Cytoflavin (LLC «NTFF POLYSAN», St. Petersburg). Group 2 included 68 patients of the same age, gender and severity of the condition, in which the treatment was carried out by conventional methods (Table).

In the first group, the patients condition was regarded as severe and very severe with delirium tremens. All patients experienced a long-term alcohol abuse for 12 days or more («drinking bouts»). After the release from the poisoning all the patients were diagnosed with severe neuro-psychiatric disorders: 25 (23.8%) patients experienced stupor and coma, 80 (76.2%) experienced patient stupor with a predominance of adynamia, periodic common hyperkinesia, transition sometimes in seizures. 31

**Характеристика исследуемых групп и особенности клинического течения у больных с осложненными формами острых отравлений этанолом ( $M \pm m$ ).****Characteristics of the study groups and the clinical course of patients with complicated forms of acute ethanol poisoning.**

Parameters	Values of parameters in groups ( $M \pm m$ )	
	1 <sup>st</sup> (n=105)	2 <sup>nd</sup> (n=68)
Age, years	42.6±2.1	41.5±2.6
Duration of drinking, days	15.2±2.1	17.2±4.1
APACHE-II, score	21.3±2.8	20.5±3.2
Duration of psychosis, hours	23.6±3.8*	103.5±14.1*
Duration of astheno-vegetative syndrome, days	5.7±1.1*	15.9±3.8*
Lethality, abs (%)	9 (8,5) *	16 (23,5)*

**Note (примечание):** Parameters — показатели; Age, years — возраст, годы; Duration of drinking, days — длительность алкогольного эксцесса («запой»), сутки; APACHE-II, score — шкала оценки тяжести состояния, баллы; Duration of psychosis, hours — длительность нарушений сознания (психоза), часы; Duration of astheno-vegetative syndrome, days — длительность астеновегетативного синдрома, сутки; Lethality, abs — число умерших, абс.; Values of parameters in groups — значения показателей в группах. \* —  $P < 0.01$  — between groups 1 and 2 — между группами 1 и 2.

вторую группу вошли 68 пациентов с аналогичными половозрастными характеристиками и сходной тяжестью состояния. Их лечение проводили по общепринятым методикам (таблица).

В первой группе состояние больных с алкогольным делирием было расценено как тяжелое и крайне тяжелое. У всех больных перед поступлением отмечалось длительное злоупотребление алкоголем в течение 12 и более дней («запой»). После выхода из острого отравления этанолом у всех больных имели место тяжелые нервно-психические нарушения: у 25 (23,8%) больных сопор и кома, у 80 (76,2%) — выраженная оглушенность с преобладанием адинамии, периодическими общими гиперкинезами, переходившими подчас в судорожные приступы. У 31 больного (29,5%) отмечались отчетливые менингеальные явления. Соматические нарушения у этих больных были весьма различны. Дыхание, как правило, было шумным, неравномерным, с паузами при судорогах и в периоды выраженного психомоторного возбуждения. Пульс был учащен до 110–120, а нередко и 140 ударов в минуту. Артериальное давление у 23 больных имело тенденцию к гипотонии и колебалось в пределах 90/50 — 100/70 мм рт. ст., у 4 больных в сопорно-коматозном состоянии максимальное артериальное давление снижалось до 70 мм рт. ст. Наряду с этим нередко имело место и гипертензия. У 20 больных она достигала 180/140 — 220/170 мм рт. ст.

Практически у всех (92,4% — 97 больных) были диагностированы соматические заболевания: у 55 больных — бронхопневмония (у 26 из них — двухсторонняя), у 16 — острых панкреатит, у 26 — травма головы с неврологическими очаговыми нарушениями, у 15 — переломы костей и множественные ушибы тела, у 7 — выраженная анемия со снижением гематокрита до 20–27% (у 5 — вследствие массивного кровотечения из желудочно-кишечного тракта, у 2 — алиментарного происхождения).

Лечебная тактика строилась, как это принято в отделении интенсивной терапии, на основании данных клинико-лабораторного обследования с применением экспресс-методов анализа напряжения кислорода ( $pO_2$ ), углекислого газа ( $pCO_2$ ), и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови и определения важнейших электролитов в крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и др.).

patients (29.5%) experienced clear meningeal phenomena. Breath, as a rule, was noisy, uneven, with pauses in convulsions and periods of pronounced psychomotor agitation. Pulse frequency was increased up to 110–120, and sometimes even 140 beats per minute. Blood pressure in 23 patients had a tendency to hypotension and ranged 90/50–100/70 mmHg, in 4 patients with coma and sopor the systolic arterial pressure was decreased to 70 mmHg. Hypertension was common in other patients; in 20 patients pressure was 180/140–220/170 mm Hg.

Almost all patients (92.4%, or 97 patients) were diagnosed with somatic diseases: bronchopneumonia ( $n=55$  patients, in 26 of which two-sided pneumonia), acute pancreatitis ( $n=16$ ), head trauma with neurological disorders ( $n=26$ ), bone fractures and multiple body bruises ( $n=15$ ), in 7 — anemia with decreased hematocrit to 20–27% ( $n=7$ , of which in 5 cases it occurred due to excessive bleeding from the gastrointestinal tract, in 2 cases it was because of alimentary causes).

Therapeutic tactics was based on the basis of clinical and laboratory examination with the use of rapid methods for the analysis in arterial blood: partial oxygen pressure ( $pO_2$ ), carbon dioxide ( $pCO_2$ ), acid-base balance, determining important electrolytes in the blood ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , etc.). Circulating blood volume, extracellular fluid, isoenzymes of lactate dehydrogenase (LDH) were also evaluated.

Cytoflavin was administered at a dose of 20 ml in 400 ml of a 10% solution of glucose-insulin-potassium mixture twice a day for 2–5 days in ICU.

Statistics included calculations of average values of the index, error of the mean. Significance of difference between the groups was determined by Student's t-test. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .

**Results and Discussion**

Analysis of arterial blood gas during delirium tremens has revealed a general tendency in reduction of oxygen tension ( $PaO_2$ ), the most pronounced in patients with pneumonia (mostly double-sided one). In latter cases  $PaO_2$  values were in the range 62–76 mmHg; in 4 patients (3.8%) hypoxemia was even

## Intoxications

Исследовали также объемы циркулирующей крови методикой разведения индикатора [12], активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментов.

Цитофлавин вводили в дозе 20 мл на 400 мл 10% раствора глюкозо-инсулино-калиевой смеси 2 раза в сутки в течение 2–5 суток проведения интенсивной терапии.

Вычисляли среднее значение показателя, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего. Оценка достоверности проводилась по *t*-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными, если *p* составлял 95 и более процентов ( $p < 0,05–0,01$ ).

### Результаты и обсуждение

Анализ показателей газового состава артериальной крови в период алкогольного делирия выявил общую тенденцию к снижению напряжения кислорода ( $p\text{aO}_2$ ), наиболее выраженную у больных с пневмонией (особенно двухсторонней):  $p\text{aO}_2$  было в пределах 62–76 мм рт. ст. У 4 больных (3,8%) гипоксемия была еще более значительной – 50–60 мм рт. ст. Под влиянием интенсивной терапии явления гипоксемии были купированы в течение нескольких часов. Гипокапния как следствие гипервентиляции со снижением  $p\text{CO}_2$  до 32–20 мм рт. ст., отмеченная у 63 больных (60%), также была компенсирована в процессе лечения.

Определение объема циркулирующей крови красочно-гематокритным методом было проведено у 52 больных, у 30 (57,7%) из них общий дефицит превысил 400 мл, а у 16 человек (30,7%) – 800 мл, главным образом, за счет глобулярного объема. Коррекцию дефицита глобулярного объема переливанием консервированной крови (500–1000 мл) проводили лишь у больных с выраженной анемией при уменьшении показателя гематокрита ниже 22%. Следует отметить, что нарушения объема циркулирующей крови, как и объема внеклеточной жидкости, у большинства больных были выражены умеренно и не определяли тяжести соматического состояния. При исследовании КОС артериальной крови были отмечены метаболические сдвиги как в сторону алкалоза и избытка оснований до 11,8 мэкв/л, так и в сторону ацидоза с дефицитом оснований до – 8,6 мэкв/л. Явления метаболического ацидоза удавалось купировать в короткие сроки соответствующей инфузионной терапией растворами соды, метаболический алкалоз носил более стойкий характер.

Исследование изоферментов ЛДГ в сыворотке крови и баланса калия в процессе лечения показало значительное повышение активности, главным образом, за счет 5-й, так называемой печеночной фракции. Однако гиперферментемия не может считаться специфичной для делирия, так как высокая активность изоферментов ЛДГ и 5-й ее фракции удерживается в сыворотке крови некоторое время после купирования психоза. Кроме того, известно, что гиперферментемия встречается

more significant (50–60 mm Hg). Intensive treatment corrected hypoxemia. Hypocapnia as a result of hyperventilation to lower  $p\text{CO}_2$  to 32–20 mm Hg was significant in 63 patients (60%) and was compensated during treatment.

Determination of circulating blood volume by hematocrit [12] were conducted in 52 patients, in 30 (57.7%) of them total deficit exceeded 400 ml, and in 16 patients (30.7%) – 800 ml, mainly by globular volume. Correction of deficit globular volume by transfusion of stored blood (500–1000 ml) was performed only in patients with severe anemia with decreased hematocrit values below 22%. It should be noted that disturbances in blood volume, including the extracellular fluid volume, in most patients were expressed moderately and did not relate to severity of somatic condition. Metabolic acidosis was corrected in a short time with infusion therapy (bicarbonate solutions), whereas the metabolic alkalosis was more persistent.

Investigation of LDH isoenzymes in serum and potassium balance during treatment revealed a significant increase in enzyme activity. However, hyperenzymemia couldn't be considered specific for delirium, since high activity of LDH isoenzymes including 5th fraction retained in the serum for awhile after the exit from psychosis. Furthermore, it is known that hyperenzymemia occurs in other conditions, and those conditions are not accompanied by psychosis.

Disturbances of electrolytes manifested mainly by low potassium in plasma. In 67 (77.9%) of the 86 patients examined the potassium concentration in plasma was below normal values (3.7 mEq/L). Reduced concentration of sodium in plasma (128 mEq/L) was noted during the examination at the time of admission to the ICU in 30 of 86 patients (34.8%). Determination of potassium in the blood plasma after the exit from psychosis, i.e. after 18–24 hours, showed that in majority of patients concentration of potassium in plasma was low, despite the facts that (a) patients received intravenous 15–18 g of potassium chloride and (b) elimination of potassium (based on the potassium chloride) via the kidneys within a specified time was not more than 8–10 g. These data suggest that the delirium tremens triggers serious alterations in regulation of the exchange of potassium, resulting in potassium deficiency in cells. The administration of a significant (500 g) amount of glucose with insulin, sodium oxybutyrate and cytoflavin, was helpful to restore the energy balance and provide opportunity for potassium to enter intracellularly. These considerations may explain low plasma potassium despite significant potassium intake.

The main directions of intensive therapy of severe delirium tremens were determined on the basis of the pathogenesis of major disturbances and provided effective treatment of psychomotor agitation, treatment of respiratory disorders, desintoxication,

ся и при других состояниях, не сопровождающихся психозом.

Нарушения содержания электролитов проявлялись, главным образом, в виде плазменной гипокалиемии. У 67 (77,9%) из 86 обследованных больных концентрация калия в плазме крови была ниже нормы (3,7 мэкв/л). Снижение концентрации натрия в плазме крови (128 мэкв/л) отмечали при обследовании в момент поступления в отделение интенсивной терапии у 30 (34,8%) больных из 86. Определение содержания калия в плазме крови после купирования психоза, то есть спустя 18–24 часа показало, что у большинства больных и в это время концентрация калия в плазме оставалась низкой, несмотря на то, что за этот период больные получали внутривенно до 15–18 г хлористого калия, выделяя через почки в течение указанного времени не более 8–10 г (в пересчете на хлористый калий). Эти данные позволяют предполагать, что при алкогольном делирии имеют место серьезные нарушения регуляции обмена калия, в результате чего наступает дефицит калия в клеточном секторе. Введение значительного количества глюкозы (до 500 г сухого вещества) с инсулином, натрия оксибутиратом и Цитофлавином, способствуя восстановлению энергетического баланса, обеспечивает калию возможность поступления в клеточный сектор, что может послужить объяснением плазменной гипокалиемии сохраняющейся, несмотря на значительное поступление калия.

Основные направления интенсивной терапии тяжелых форм алкогольного делирия определяли исходя из патогенеза важнейших нарушений и предусматривали эффективное купирование психомоторного возбуждения, лечение нарушений дыхания, дезинтоксикационную инфузионную терапию с включением Цитофлавина, лечение выявленных соматических заболеваний и раннее энтеральное питание.

Для купирования психомоторного возбуждения предложено много способов и средств, но до сих пор в психиатрической практике самым распространенным остается внутримышечное введение нейролептиков (аминазин, тизерцин, галоперидол и др.), вероятно, из-за кажущейся безопасности этого метода. Между тем, некоторые авторы предупреждают об осложнениях при применении нейролептиков в случае тяжелых форм алкогольного делирия [13]. Кроме того, нейролептики не гарантируют купирование возбуждения и тем более не гарантируют наступления столь необходимого сна.

В настоящее время для лечения алкогольного делирия предложено более 135 препаратов и их комбинаций. Это связано с тем, что ни один препарат не отвечает идеальным критериям: наличие седативного эффекта без угнетения защитных рефлексов, повышение судорожного по-

infusion therapy with Cytoflavin, treatment of identified somatic diseases and early enteral nutrition.

Intramuscular antipsychotics (chlorpromazine, Tisercin, haloperidol, and others.) are most commonly used for treatment of psychomotor agitation in psychiatric practice since the method is considered as most safety. Meanwhile, some authors warn about the complications due to neuroleptics in severe delirium tremens [13]. In addition, neuroleptics do not guarantee treatment of psychomotor agitation and the occurrence of much-needed sleep.

Now there are more than 135 drugs and combinations to treat delirium tremens. This is due to the fact that none of the drug does not meet the ideal criteria: the presence of sedation without depression of protective reflexes, increased convulsive threshold, suppression of vegetative hyperactivity, antipsychotic effects [14]. Intramuscularly administered barbiturates (amital sodium, hexenal) are not capable to interrupt agitation as well. Uncertain arrival rate of the drug into the bloodstream does not allow these drugs to maintain long medication sleep necessary in in psychosis.

In anesthetic practice for the rapid achievement of sleeping and narcotic effects barbiturates (hexenal, thiopental sodium) are usually administered intravenously at a dose of 300–500 (rarely 700 mg). At the same time, patients fall asleep instantly. This technique was used by us in 65 cases of delirium tremens; in other 40 patients hypnotic effect was reached by the introduction of sodium hydroxybutyrate (12 patients orally received the drug, and 28 patients received it through injections). However, when sodium hydroxybutyrate was administered through the mouth, the hypnotic effect was unstable, whereas the intravenous administration of the drug led to a short-term gain or the appearance of hyperkinesia.

Rapid intravenous infusion of 4–6 g of sodium hydroxybutyrate on the background of hexenal administered intravenously immediately before oxybutyrate at a dose providing only superficial sleep (200–400 mg) was the most effective. Then, during 6-12 hours (if necessary longer) sleep was supported by the drip i/v 6–12 g of sodium hydroxybutyrate. This method was used in 51 cases. In 14 cases hexenal was used not only for the treatment of psychomotor agitation and hyperkinesia, but also to maintain subsequent prolonged sleep medication by drip infusion of the drug (up to 2–3 g per day).

Experience has shown that hexenal and sodium hydroxybutyrate provide the same final result — patients sleep quietly during period of time required for the treatment of psychosis. Pharmacodynamics features of oxybutyrate demonstrate that it is less secure. However, this kind of therapy is possible under the supervision of a specialist (critical care doctor or anesthesiologist), because administration

## Intoxications

рога, подавление вегетативной гиперактивности, антипсихотическое действие [14]. Внутримышечное введение барбитуратов, например, амитал-натрия, гексенала, также часто не прерывает возбуждения. Неопределенная скорость поступления препарата в кровоток не позволяет поддерживать необходимый при психозе длительный медикаментозный сон.

В анестезиологической практике для быстрого достижения снотворного и наркотического эффекта обычно вводят барбитураты (гексенал, тиопентал-натрий) внутривенно в дозе 300–500 (реже 700 мг). При этом больные мгновенно засыпают. Данную методику мы применили в 65 случаях алкогольного делирия, у остальных 40 больных снотворный эффект получали введение оксибутирата натрия (12 больным давали препарат внутрь, 28 вводили внутривенно). Однако при введении оксибутирата натрия в желудок снотворный эффект был непостоянным, внутривенное же введение препарата вызывало кратковременное усиление или появление гиперкинезов.

Наиболее эффективным оказалось быстрое внутривенное вливание 4–6 г оксибутирата натрия на фоне действия гексенала, введенного внутривенно непосредственно перед оксибутиратом в дозе, обеспечивающей лишь поверхностный сон (200–400 мг). Затем на протяжении 6–12 часов, а при необходимости и дольше сон поддерживали капельным вливанием 6–12 г оксибутирата натрия. Этот метод применен в 51 случае. В 14 случаях гексенал был использован не только для купирования психомоторного возбуждения и гиперкинезов, но и для поддержания последующего длительного медикаментозного сна путем капельного вливания препарата (до 2–3 г в сутки).

Опыт показал, что гексенал и оксибутират натрия обеспечивает одинаковый окончательный результат — больные спокойно спят в течение необходимого для купирования психоза времени. Особенности фармакодинамики рассмотренных препаратов позволяют считать, что медикаментозный сон, вызванный оксибутиратом, является менее безопасным. Вместе с тем, такого рода терапия возможна только под контролем специалиста — анестезиолога-реаниматолога, так как при нарушениях методики введения снотворных и наркотических средств возможно возникновение дыхательной недостаточности: угнетение дыхания при небольшом даже превышении оптимальной концентрации барбитуратов в крови, западении языка при неправильном положении больного во время медикаментозного сна, вызванного оксибутиратом натрия. В отделении интенсивной терапии эти вопросы достаточно отработаны, каких-либо осложнений в наших наблюдениях не возникало.

Важным разделом интенсивной терапии больных с тяжелыми формами алкогольного де-

of hypnotics and other drugs may cause respiratory failure: respiratory depression due to exceeding the optimum concentration of barbiturates in the blood, lowering the tongue if position of the patient was not corrected.

Prevention and treatment of respiratory disorders is an important part of intensive care of patients with severe forms of alcoholic delirium. In 76 patients inhalation of oxygen was performed through nasal catheter. We also intubated some patients for sanation of the tracheobronchial tree. Patients with pneumonia and treated for psychosis were conducted with sessions of steam-oxygen inhalations and percussion massage.

14 patients were required mechanical ventilation. The indications for its use included pulmonary gas exchange phase in patients with severe pneumonia in combination with a ventilating respiratory failure due to repetitive epileptic attacks. Mechanical ventilation was performed in a mode of moderate hyperventilation on the background of sleep medication. Patients were controlled for blood gas, acid base balance (by hexenal or sodium hydroxybutyrate) and muscle relaxation (listenon and tubarin). At the same time patients had reduction of energy consumption (decrease in psychomotor agitation and hyperkinesis). However, the first experience of mechanical ventilation in alcoholic delirium showed that this method, along with certain advantages, possessed significant drawbacks: some patients with polyneuropathy and after miorelaxation experienced deterioration in the recovery of muscle tone. Trophicity disorders specific to this category of patients, led to the fact that the endotracheal tube after 10–12 hours resulted in the formation of pressure ulcers in the mucosa of the trachea.

Subsequent observations have shown that sleeping pills in effective doses remove arresting motor stimulation and hyperkinesis, removing alterations in respiratory rhythm. Patients began to breath without periods of apnea; decreased muscle tone and circulation became more stable. Significant improvements in sleep under medication allowed to abandon the widespread use of mechanical ventilation in patients with delirium tremens. We noticed that these patients had the same indications for artificial lung ventilation as those ones with somatic diseases were not accompanied by psychosis.

Along with possible early relief of psychomotor agitation and general hyperkineses in severe delirium tremens, the infusion-transfusion therapy was carried out in order to restore water and electrolyte metabolism, normalization of metabolic processes, renal function, and detoxification. We used 10% glucose solution, in which each liter contained 24 units of insulin, 3 g of potassium chloride, 5 g sodium chloride, 0.5 g of magnesium sulfate, 20 ml Cytoflavin. Patients with metabolic acidosis were administered

лирия является профилактика и лечение нарушений дыхания. У 76 больных лечебные мероприятия включали ингаляции кислорода через назофарингеальные катетеры. Выполняли также катетеризацию трахеи с целью санации трахеобронхиального дерева. Больным с пневмонией после купирования психоза проводили сеансы парокислородных ингаляций и перкуссионного массажа.

У 14 больных возникла необходимость в ИВЛ. Показаниями к ее применению были нарушения легочного этапа газообмена у больных с тяжелой пневмонией в сочетании с вентиляционной дыхательной недостаточностью вследствие часто повторяющихся эпилептиформных приступов. ИВЛ проводили в режиме умеренной гипервентиляции на фоне медикаментозного сна вызванного гексеналом или оксибутиратом натрия и миорелаксации, вызванной листеноном и тубарином под контролем газового состава крови и КОС. При этом у больных отмечались снижение энергозатрат (резко повышенных при психомоторном возбуждении и гиперкинезах). Однако первый же опыт применения ИВЛ при алкогольном делирии показал, что этот метод, наряду с определенными достоинствами, имеет существенные недостатки: у ряда больных в связи с сопутствующей полиневропатией после миорелаксации отмечали ухудшение восстановления мышечного тонуса, а вследствие этого — самостоятельного дыхания, что требовало проведения продленной ИВЛ. Перевод больного на самостоятельное дыхание нередко был связан с большими трудностями. Нарушения трофики, характерные для этой категории больных, приводили также к тому, что интубационная трубка уже через 10–12 ч вызывала образование пролежней на слизистой оболочке трахеи.

Последующие наблюдения показали, что снотворные средства в эффективных дозах, купируя двигательное возбуждение и гиперкинезы, устраняют грубые нарушения ритма дыхания. Больные начинают дышать ровно, без периодов апноэ; снижается тонус мышц, показатели кровообращения становятся более стабильными. Отмеченные положительные сдвиги во время медикаментозного сна позволили отказаться от широкого применения ИВЛ при лечении больных в состоянии алкогольного делирия. Можно считать установленным, что у рассматриваемого контингента больных ИВЛ имеет те же показания, что и при соматических заболеваниях, не сопровождающихся психозом.

Наряду с возможно более ранним купированием психомоторного возбуждения и общих гиперкинезов при тяжело протекающей «белой горячке», большое значение имеет инфузионно-трансфузионная терапия, проводимая с целью восстановления водно-электролитного обмена, нормализации метаболических процессов, функ-

with 3–5% sodium bicarbonate solution. The total volume of the administered solution was 5–7 liters within 12–18 hours. This large volume of fluid could be administered only if accompanied by an adequate renal excretory function. In this regard, we constantly monitored the rate of increase in urine output, especially in the first infusion of 2 liters of solution for 1 hour. By the end of this period at least 2–4 ml of urine per minute must be allocated. Generally, within 12–18 hours a diuresis was 2.5–5 liters, whereas the gradient between the inserted and isolated volume ranged from 1.5–3 liter.

Treatment of concomitant diseases, depending on the nature of the diagnosed disease, included antibacterial therapy, antihypertensives, cardiac glycosides, transfusions, etc.

As a result of treatment of majority patients (70.5%), 74 patients with acute psychosis phenomena became completely treated within 6–18 hours from the start of treatment, in 21 patients (20.6%) psychosis was eliminated during 18–24 hours, 8 (7.6%) cases of psychosis was delayed up to 2 days. In 2 patients (1.9%) psychosis continued for 3 or 4 days, which could be due to severe head injury accompanied by severe neurological disorders.

For comparison, we analyzed the results of treatment of 68 patients with severe forms of alcoholic delirium, for whom traditional methods of psychiatric treatment were deployed. After 2–3 days symptoms of psychosis were removed in 19 (27.9%), after 4–5 day no signs of psychosis were evident in 27 patients (39.7%), after 6–8 days other 15 patients became free from psychosis (22.1%) whereas the rest of patients (7 patients, or 10.3%) had become free from psychosis starting from 9–12 day of admittance.

Asthenia occurring after the acute psychotic disorders in a group of patients treated in the intensive care unit, was brief. It continued in 60 patients up to 3 days, in 30 patients to 4–5 days, in 14 patients 6–10 days. Only in one patient asthenia was delayed up to 12 days. In the group of so-called conventional therapy (68 patients), the fatigue lasted much longer, from 5 to 21 days.

Of the 105 patients admitted to the emergency department and intensive care №3 (toxicology), 9 patients died (8.5%). In all cases, the immediate cause of death was a combination of severe somatic diseases: necrotic pancreatitis ( $n=3$ ), drain pneumonia complicated by necrotic tracheobronchitis ( $n=5$ ), purulent pleurisy ( $n=3$ ), pulmonary embolism ( $n=1$ ); one patient died because of acute heart failure the next day after the elimination of the phenomena of psychosis (post-mortal diagnosis was cancer of the bile duct with liver metastases and distant organs).

Of the 68 patients in the control group 16 died (23.5%). Causes of death included peritonitis, pneumonia, stroke (7 patients), and cerebral edema 9 patients).

ции почек и дезинтоксикации: нами использован 10% раствор глюкозы, в каждый литр которого вводили 24 ед инсулина, 3 г хлористого калия, 5 г хлористого натрия, 0,5 г сернокислой магнезии, 20 мл Цитофлавина. При выявлении метаболического ацидоза вводили 3–5% раствор бикарбоната натрия. Общий объем раствора, вводимого в течение 12–18 часов, составлял 5–7 литров. Такое количество жидкости в сравнительно короткое время можно вводить только при достаточной выделительной функции почек. В связи с этим постоянно следили за темпом нарастания диуреза, особенно при вливании первых 2 литров раствора в течение 1 часа. К концу этого срока должно выделяться не менее 2–4 мл мочи в минуту. Обычно в течение 12–18 часов диурез составлял 2,5–5 л, при этом градиент между введенным и выделенным объемом колебался в пределах 1,5–3 л.

Лечение сопутствующих заболеваний заключалось, в зависимости от характера диагностированной патологии, в назначении антибактериальной терапии, гипотензивных средств, сердечных гликозидов, переливаний крови и т.д.

В результате применения описанной терапии у большинства (70,5%) 74 больных явления острог психоза полностью прошли уже через 6–18 ч от начала лечения, у 21 больного (20,6%) психоз был ликвидирован в течение 18–24 ч, в 8 (7,6%) случаях психоз затянулся до 2 дней. У 2 больных (1,9%) явления психоза продолжались 3 и 4 дня, что могло быть связано с имевшей место у этих больных тяжелой травмой головы, сопровождавшейся выраженными неврологическими расстройствами.

Для сравнения нами проведен анализ результатов лечения 68 больных с тяжелыми формами алкогольного делирия, у которых применялись традиционные методы лечения. Из этих больных в первые сутки, тем более в первые часы из состояния психоза не вышел ни один больной, за 2–3 дня признаки психоза были ликвидированы у 19 (27,9%), на 4–5 день явления прошли у 27 (39,7%), на 6–8 сутки — у 15 (22,1%), на 9–12 день — у 7 (10,3%) больных.

Астеническое состояние, возникающие после купирования острых психотических расстройств, в группе больных, пролеченных в отделении интенсивной терапии и реанимации, было кратковременным: у 60 больных — до 3 дней, у 30 — до 4–5, у 14 — 6–10 и лишь у 1 больного оно затянулось до 12 дней. В группе так называемой традиционной терапии (68 больных) период астении продолжался значительно дольше — от 5 до 21 дня.

Из 105 больных, доставленных в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология), умерло 9 больных (8,5%). Во всех случаях непосредственной причиной смерти были

Citoflavin in intensive care showed its positive impact on health outcomes, particularly, to correct alterations of somatic functions and metabolic disorder and prevent developing severe complications of delirium tremens, such as swelling of the brain. This treatment beneficially contributed to significant reduction asthenia and softening the extent of its manifestations.

The results serve as a base for a broad implementation of this method of intensive care in narcology practice in order to treat agitation of central origin, respiratory disorders, and deploy detoxication by an infusion therapy with substrate antihypoxants (Cytoflavin). As a result, the normalization of metabolic processes causes more rapid recovery.

сочетания тяжелых соматических заболеваний: у 3 больных гнойно-некротический панкреатит, у 5 — двухсторонняя сливная пневмония, осложненная гнойно-некротическим трахеобронхитом и гнойным плевритом в 3 случаях и эмболией легочной артерии в одном; 1 больной умер от острой сердечной недостаточности на следующий день после ликвидации явлений психоза (на секции был обнаружен рак желчных протоков с метастазами в печень и отдаленные органы).

Из 68 больных контрольной группы умерли 16 (23,5%); в том числе 7 — от различных заболеваний (перитонит, пневмония, кровоизлияние в мозг), а 9 больных — от отека головного мозга. Заслуживает внимание тот факт, что при проведении интенсивной терапии больных с тяжелыми формами алкогольного делирия летальных исходов от отека головного мозга не было.

Таким образом, включение максимально эффективного подавления патологической психической активности вплоть до введения больных в состояние наркоза и препарата Цитофлавин в интенсивную терапию показало его положительное влияние на результаты лечения, в частности, на коррекцию нарушений соматических функций и метаболических расстройств, что предупреждает развитие такого грозного осложнения алкогольного делирия, как отек головного мозга, оказывает благоприятное влияние на последующее состояние больных, значительно сокращает период астенизации и смягчает степень ее проявлений.

Полученные результаты могут служить основанием для широкого применения данного метода интенсивной терапии в наркологической практике с целью купирования возбуждения центрального генеза, лечения нарушений дыхания, дезинтоксикационной инфузионной терапии и лечения выявленных соматических заболеваний, что ведет к нормализации обменных процессов и, как следствие, к более быстрому выздоровлению.

## Литература

1. 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 метадонум. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
2. Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
3. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберинум у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
4. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Интенсивная терапия больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием шока. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-18-22>
5. Остапенко Ю.Н., Елькис Е.В. Отравления алкоголем и суррогатами. Диагностика и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе. *Тер. архив*. 2010; 82 (1): 18–24. PMID: 20364694
6. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. СПб.; 2002.
7. Сиволоп Ю.П. Алкогольная болезнь мозга (к вопросу систематики металкогольных психозов). *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106 (5): 4–9. PMID: 16768217
8. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты. *Клиническая медицина*. 2004; 82 (7): 9–14. PMID: 15449765
9. Mirafzali S. Alcohol withdrawal delirium. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (5): 586. PMID: 15767537
10. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Anesthesiol. Clin.* 2001; 29 (4): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2011.09.010>. PMID: 22078919
11. Аলেখнович А.В., Ильяшенко К.К., Елков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
12. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Ростов-на-Дону; 1984.
13. Галанкин Л.Н., Ливанов Г.А. Синдром отмены алкоголя. СПб.; 2003.
14. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. М.; 1997.

Поступила 17.09.15

## References

1. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroistv 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.]
2. Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N. Integralnye gematologicheskie indeksy i immunologicheskie pokazateli pri ostrykh otravleniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Integral hematological indices and immunological parameters in acute poisoning in children. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]
3. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelnyi distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>. [In Russ.]
4. Stopnitskiy A.A., Akalaev R.N. Intensivnaya terapiya bolnykh s otravleniem uksusnoi kislotoi, oslozhnennym razvitiem shoka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Intensive therapy of patients with acetic acid poisoning complicated by shock. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-18-22>. [In Russ.]
5. Ostapenko Yu.N., Elkis E.V. Otravlenie alkogolem i surrogatami. Diagnostika i neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch na dogospitalnom etape. [Intoxication by alcohol and substitutes: prehospital diagnosis and emergency medical care]. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2010; 82 (1): 18–24. PMID: 20364694. [In Russ.]
6. Afanasyev V.V. Alkogolnyi abstinentsiyi sindrom. [Alcohol withdrawal syndrome]. Sankt-Peterburg; 2002. [In Russ.]
7. Sivolap Yu.P. Alkogolnaya bolezhn mozga (k voprosu sistematiки metalkogolnykh psikhozov). [Alcohol brain disease: systematization of metalcohol psychoses]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106 (5): 4–9. PMID: 16768217. [In Russ.]
8. Tsimmerman Ya.S. Khronicheskiy alkogolnyi i nealkogolnyi steatogepatit. [Chronic alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004; 82 (7): 9–14. PMID: 15449765. [In Russ.]
9. Mirafzali S. Alcohol withdrawal delirium. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (5): 586. PMID: 15767537
10. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Anesthesiol. Clin.* 2001; 29 (4): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2011.09.010>. PMID: 22078919
11. Alekhnovich A.V., Ilyashenko K.K., Elkov A.N., Lezhnina N.F., Livanov A.S. Sravnitel'naya otsenka klinicheskoi effektivnosti antigipoksantov u bolnykh s ostrymi otravleniyami psikhotropnymi preparatami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ.]
12. Brin V.B., Zonis B.Ya. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashcheniya. Formuly i raschety. [The physiology of the circulatory system. Formulas and Calculations]. Rostov-na-Donu; 1984. [In Russ.]
13. Galankin L.N., Livanov G.A. Sindrom otmeny alkogolya. [Alcohol withdrawal syndrome]. Sankt-Peterburg; 2003. [In Russ.]
14. Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Kriticheskie sostoyaniya v psikiatrii. [Critical states in psychiatry]. Moscow; 1997. [In Russ.]

Submitted 17.09.15

# ПРИМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ ПРИ ЭКСТРЕННЫХ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

В. Х. Шарипова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи  
Узбекистан, Чиланзарский р-н, 100115, Ташкент, ул. Фархад, д. 2

## Use of a Combination of Regional and General Anesthesia during Emergency Thoracic Surgery

V. Kh. Sharipova

Republican Research Center for Emergency Medical Care  
2, Farkhad St., Tashkent 700107, Uzbekistan

**Цель исследования.** Разработка схем мультимодальной анестезии с оценкой их эффективности при экстренных торакальных оперативных вмешательствах различной травматичности.

**Материал и методы.** Обследовано 116 пациентов, поступивших в экстренном порядке в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) с травматическими повреждениями грудной клетки, которых разделили на 3 группы в зависимости от метода анестезии.

**Результаты исследования.** Разработанные схемы периоперационной мультимодальной аналгезии при экстренных торакальных оперативных вмешательствах способствуют минимальному напряжению параметров центральной и периферической гемодинамики, нормализации кислотно-основного состояния, концентрации кортизола и глюкозы, выделительной функции почек, температурного градиента. Применение регионарных методов — паравертебральной блокады (ПВБ) и интраплевральной аналгезии (ИПА) снижает потребление наркотических анальгетиков и сокращает время до экстубации трахеи.

**Заключение.** Применение регионарных методов анестезии в сочетании с общей анестезией способствует «гладкому» течению интраоперационного периода.

**Ключевые слова:** мультимодальная анестезия, паравертебральная блокада, интраплевральная аналгезия

**Objective:** to elaborate multimodal anesthetic regimens and to evaluate their efficiency during emergency thoracic surgeries for varying injuries.

**Subjects and methods.** A total of 116 patients emergently admitted to the Republican Research Center for Emergency Medical Care for chest traumatic injuries were examined and divided into 3 groups according to the mode of anesthesia.

**Results.** Perioperative multimodal anesthetic regimens for emergency thoracic surgery, which involved all components of the pathogenesis of pain, were elaborated.

**Conclusion.** The combination of regional and general anesthesia contributes to the smooth course of an intraoperative period with minimal hemodynamic stress and it is cost-effective in decreasing the use of narcotic analgesics in the intraoperative period.

**Key words:** multimodal anesthesia, paravertebral block, intrapleural analgesia

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-34-44

**Адрес для корреспонденции:**

Визолат Шарипова  
E-mail: visolat\_78@mail.ru

**Correspondence to:**

Visolat Sharipova  
E-mail: visolat\_78@mail.ru

## Введение

Проблема адекватности анестезии привлекает к себе пристальное внимание специалистов [1–4]. Традиционные анестетики и опиоиды недостаточны для полноценной анестезиологической защиты пациентов, поэтому дополнительно необходимо использование специальных средств, предупреждающих перевозбуждение ноцицептивной системы и развитие связанных с этим органных дисфункций [5, 6].

Важнейшей проблемой мировой анестезиологии остается разработка и внедрение безопасных, щадящих и эффективных методов антиноцицептивной защиты пациента от острой боли в экстренной медицине, среди которых особое внимание заслуживает мультимодальная аналгезия [7, 8]. Мультимодальная аналгезия предусматривает одновременное использование двух или более анестетиков и анальгетиков, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватного обезболивания при минимуме побочных эффектов, присущих большим дозам одного анальгетика в режиме монотерапии. Клиницисты, знакомые с основами нейротрансмиссии боли, понимают необходимость мультимодального подхода к обеспечению торможения ноцицепции на разных уровнях нервной системы, активации эндогенных тормозных антиноцицептивных механизмов [9, 10]. Для этого используются средства и методы как системного, так и регионального действия.

На сегодняшний день отсутствует идеальный анальгетик, который бы воздействовал на все звенья механизма развития боли. Необходимость торможения афферентного потока болевой импульсации на разных уровнях его распространения теоретически обоснована. От того, насколько организм был защищен во время операционной травмы, непосредственно зависит интенсивность послеоперационного болевого синдрома, выраженность системных стрессовых реакций, потребность в средствах обезболивания и, наконец, сам исход хирургической операции [11].

Исследования, которые проводились в более чем 15 медицинских хирургических центрах и клиниках боли, расположенных в Англии, США, Ирландии, Израиле, Германии, Турции, Южной Корее, Японии, Дании, Финляндии других странах направлены на изучение патогенеза боли, разработку новых средств и методов, повышающих качество периоперационной аналгезии. Качество обезболивания — это соотношение хороших результатов обезболивания и частоты нежелательных явлений, которые возникают при применении тех или иных анальгетиков. Чтобы повысить качество обезболивания, необходима комбинация лекарств и методов обезболивания. По данным литературы, в некоторых странах Европы от выраженного болевого син-

## Introduction

The problem of adequate anesthesia attracts the attention of specialists [1–4]. Traditional anesthetics and opioids are not enough for complete anesthesiological protection of the patients and it is necessary to deploy special approaches to prevent overexcitation of nociceptive system («overexcitation syndrome») and development of organ dysfunctions [5, 6].

The most important issue of the world anesthesiology remains the developing and adopting safe, sparing and effective ways of anti-nociceptive protection of patients from acute pain in emergency medicine. In this regard, multimodal analgesia deserves a special attention [7, 8]. Multimodal analgesia means simultaneous application of two or more anesthetics and analgesics that have different mechanisms of action and that allow achieving adequate pain relief with minimum side effects comparing to large dose of one analgesic in monotherapy. Clinicians understand the necessity of multimodal approaches to inhibition of nociception at different levels of nervous system through activation of inhibitory antinociceptive mechanisms [9, 10]. There are approaches for medications and methods that act systemically or regionally.

Nowadays there is no ideal analgesic that would act within all chains of a pain development mechanism. The necessity of inhibition of pain impulse afferent flow at different levels of its spreading is theoretically proved. How the organism is protected during operational injury depends on intensity of post-operative pain syndrome, severity of systemic stress reactions, need in analgesics and, finally, the outcome of surgical operation [11].

Investigations carried in in more than 15 surgical centers and pain clinics located in England, USA, Ireland, Israel, Germany, Turkey, South Korea, Japan, Denmark, Finland, Russia and other countries were focused on pain pathogenesis and developing new methods that increase the quality of perioperative analgesia. The quality of anesthesia represents correlation of good results in analgesia and frequency of unwanted phenomena, which occur during the application of analgesics. It is necessary to combine drugs and methods of analgesia to increase the quality of analgesia. According to the literature data, in some European countries 30 to 75% of patients suffer from evident pain syndrome, the reasons of which are operative interventions performed before [12, 13].

Anesthesiological management of thoracic surgery remains a challenge of modern anesthesiology despite numerous successful studies in this area. It is known that operations on the chest are one of the most traumatic ones since visceral and parietal pleuras are rich in nociceptive receptors and long-termed rupture of respiratory tract lumen might cause intra-

## Problems of Anesthesiology

**Таблица 1. Методы премедикации, анестезии и послеоперационного обезбоживания у больных с торакальными операциями (n=116).**

**Table 1. Methods of premedication, anesthesia and post-operative analgesia in patients with thoracic operations (n=116).**

Stages	Methods of analgesia in groups		
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>
Premedication	Promedol 20 mg, dimedrol 10 mg, atropine 0,5 mg, nevofam 20 mg	Promedol 20 mg, dimedrol 10 mg, nevofam 20 mg, ketonal 100 mg im	Promedol 20 mg, dimedrol 10 mg, nevofam 20 mg, ketonal 100 mg im
Anesthesia maintenance	Combined general anesthesia isoflurane or halothan 1,5–2 vol% fentanyl 5–8 mcg/kg/hr 0.04 mg/kg/hr	Isoflurane 0.8–1.0 vol% Analgesia: IPA + fentanyl moments of operation	Isoflurane 0.8–1.0 vol% Ketamine 0.8 mg/kg to block NMDA receptors Analgesia: PVB + fentanyl in the most traumatic moments of operation
Post-operative analgesia	Morphine 30–40 mg/day im	IPA: lidocaine 0,2% – 200 mg every 3–4 hours (or bupivacaine 0.25% – 50 mg every 5–6 hours) NSAID: ketonal 300 mg/day im Morphine 10 mg im (as appropriate)	PVB: bupivacaine 0,25% – 25–50 mg every 5–6 hours (or lidocaine 1% – 200 mg) NSAID: ketonal 300 mg/day im Morphine 10 mg im (as appropriate)

**Note (примечание):** Stages – стадии; methods of analgesia in groups – методы обезбоживания в группах; Premedication – премедикация; Anesthesia maintenance – поддержание анестезии; Post-operative analgesia – послеоперационное обезбоживание; Groups – группы (for Tables 1–9, для Таблиц 1–9). Promedol – промедол; dimedrol – димедрол; atropine – атропин; nevofam – невофам; ketonal – кетонал; fentanyl – фентанил; arcuronium – аркуроний; morphine – морфин; ketamine – кетамин; lidocaine (or bupivacaine) – лидокаин (или бупивакаин). Combined general anesthesia isoflurane or halothan – комбинированная общая анестезия с применением изофлюрана или галотана; Analgesia – анальгетический компонент; IPA (intrapleural analgesia) + fentanyl in the most traumatic moments of operation – интраплевральная анальгезия + болюсное введение фентанила в наиболее травматичные моменты операции. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug) – нестероидные противовоспалительные препараты; to block NMDA (N-metil D-aspartat) receptors – блокада N-метил D-аспарат рецепторов; PVB (paravertebral block) – паравертебральная блокада; mg – мг; im – в/м; vol% – об%; mcg/kg/hr – мкг/кг/ч; mg/kg/hr – мг/кг/час; mg/day im – мг/сут в/м; every – каждый; hours – часы; as appropriate – по требованию при необходимости.

дрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов, причиной этого болевого синдрома являются перенесенные ранее оперативные вмешательства [12, 13].

Анестезиологическое обеспечение операций на органах грудной клетки, несмотря на многочисленные исследования в этой области, остается актуальной проблемой современной анестезиологии. Известно, что операции на органах грудной клетки являются одними из наиболее травматичных, так как листки висцеральный и париетальный плевры богаты ноцицептивными рецепторами, более того, как правило, операции проводятся с выключением из вентиляции одного легкого и могут требовать длительного широкого вскрытия просвета дыхательных путей, что служит причинами интраоперационных нарушений газообмена, легочной и системной гемодинамики [14].

Цель исследования – разработка схем мультимодальной анестезии с оценкой их эффективности при экстренных торакальных оперативных вмешательствах различной травматичности.

### Материал и методы

В исследование были включены 116 больных, которым в экстренном порядке были выполнены оперативные вмешательства по поводу травм грудной клетки. Больные разделены на три группы в зависимости от применяемого метода анестезии и послеоперационного

operative gas exchange disorder and disturbances of pulmonary and system hemodynamics [14].

Aim: to develop schemes of multimodal anesthesia in emergency thoracic operative interventions and estimate their efficiency.

### Materials and methods

116 patients who had emergency surgery due to chest trauma were included into the study. Patients were divided into 3 groups according to the method of anesthesia and postoperative analgesia (Table 1). There was no differences in age, sex, trauma and type of surgery between groups (Tables 2–4). Patients were estimated as ASA class II–III E according to their physical conditions and characters of revealed disorders.

To estimate the indices of central hemodynamics we used EchoCG (Hitachi-500). We assessed mean arterial pressure (MAP), total peripheral resistance (TPR), left ventricle work index (LVWI), cardiac index (CI). Monitoring of blood pressure (BP), heart rate (HR), electrocardiography (ECG) and saturation (SpO<sub>2</sub>) were carried out with the aid of Nihon-Kohden monitor (Japan). The following indices were determined: acid-base status; concentration of glucose and stress hormone (cortisol); minute diuresis (MD); glomerular filtration rate (GFR); tubular reabsorption (TR); temperature gradient; extubation time; quantity of narcotic analgesics used in intraoperative period.

Mean values, standard deviation, relative standard deviation were calculated and Student's t test was used to assess the significance of differences between groups. The

**Таблица 2. Распределение больных по полу и возрасту.****Table 2. Distribution of patients by sex and age.**

Indicators	Values of indicators in the groups			Total
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	
Female, <i>n</i> (%)	10 (25)	11 (29.7)	14 (35.8)	35 (30.2)
Male, <i>n</i> (%)	30 (75)	26 (70.3)	25 (64.2)	81 (69.8)
Total, <i>n</i> (%)	40 (100)	37 (100)	39 (100)	116 (100)
Average age, <i>M</i> ± <i>m</i>	37±2.2	37.2±2.7	34.7±2.2	

**Note (примечание):** Indicators – признаки; Values of indicators in the groups – значения признаков в группах; Female – женщины; Male – мужчины; Total – всего (for Tables 2–4; для Таблиц 2–4); Average age – средний возраст.

**Таблица 3. Распределение больных в группах по выполненным операциям.****Table 3. Distribution of patients according to performed operation.**

Operation	Number of operations in the groups			Total
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	
Thoracoscopy with elimination of posttraumatic hemothorax, pneumothorax, <i>n</i> (%)	13 (32.5)	7 (18.9)	7 (18)	27 (23.3)
Thoracoscopy with closure of injured parts of lung, bullas, <i>n</i> (%)	12 (30)	12 (32.4)	14 (35.8)	38 (32.7)
Thoracoscopy, atypical lung resection, <i>n</i> (%)	7 (17.5)	5 (13.5)	2 (5.3)	14 (12)
Total, <i>n</i> (%)	40 (100)	37 (100)	39 (100)	116 (100)

**Note (примечание):** Operation – операция; Number of operations in the groups – число операций в группах. Thoracoscopy with elimination of posttraumatic hemothorax, pneumothorax – торакоскопия с ликвидацией посттравматического гемоторакса, пневмоторакса. Thoracoscopy with closure of injured parts of lung, bullas – торакоскопия с ушиванием повреждённых участков лёгких, булл. Thoracoscopy, atypical lung resection – торакоскопия, атипичная резекция лёгкого.

**Таблица 4. Распределение больных по характеру травмы при экстренных торакальных оперативных вмешательствах.****Table 4. Distribution of patients by character of trauma in emergency thoracic operations.**

Trauma character	Number of patients in the groups			Total
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	
Closed chest injury + ribs fracture + pulmonary contusion, <i>n</i> (%)	6 (15)	7 (19)	5 (13)	18 (15.5)
Ruptures of cysts, bullas, <i>n</i> (%)	12 (30)	16 (43.2)	20 (51.2)	48 (41.3)
Stabbing and cutting wounds, <i>n</i> (%)	14 (35)	6 (16.2)	8 (20.5)	28 (24.2)
Closed chest injury + ribs fracture + lung injury, <i>n</i> (%)	8 (20)	8 (21.6)	6 (15.3)	22 (19)
Total, <i>n</i> (%)	40 (100)	37 (100)	39 (100)	116 (100)

**Note (примечание):** Trauma character – характер травмы; Number of patients in the groups – число больных в группах. Closed chest injury + ribs fracture + pulmonary contusion – закрытая травма грудной клетки + переломы ребер + ушиб легкого. Ruptures of cysts, bullas – разрывы кист, булл. Stabbing and cutting wounds – колото-резаные ранения. Closed chest injury + ribs fracture + lung injury – закрытая травма грудной клетки + переломы ребер + повреждение легкого.

обезболивания (табл. 1). По возрасту, полу, характеру операций и характеру травмы больные трех групп различий не имели (табл. 2–4). По физическому состоянию и характеру выявленных расстройств больные отнеслись ко II–III Е классу по ASA.

Метод премедикации, анестезии и послеоперационного обезболивания у больных, подвергшихся торакальным оперативным вмешательствам, представлен в табл. 4.

Для оценки показателей центральной гемодинамики использовали ЭхоКГ (Hitachi-500). Определяли среднее артериальное давление (АДср), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс работы левого желудочка (ИРЛЖ), сердечный индекс (СИ). Мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографию (ЭКГ), пульсоксиметрию (SpO<sub>2</sub>) осуществляли при помощи монитора Nikon-Kohden (Япония). Были измерены: показатели кислотно-основного состояния

разницы между переменными было рассмотрено значимым при  $P < 0.05$ .

Все исследования были выполнены в следующие стадии операции:

Интраоперационный период (стадии исследования):

- 1<sup>st</sup> stage – Baseline (before anesthesia)
- 2<sup>nd</sup> stage – After block (for thoracic patients)
- 3<sup>rd</sup> stage – After tracheal intubation
- 4<sup>th</sup> stage – Traumatic moment of operation
- 5<sup>th</sup> stage – End of operation.

## Results and Discussion

На начальной стадии не было никаких значимых различий в гемодинамических индексах между группами, все пациенты чувствовали одинаковую боль из-за травмы и повреждения грудной клетки. АБВ индексы пациентов трех групп на начальной стадии исследования

**Таблица 5. Динамика показателей КОС и газового состава венозной крови в интраоперационном периоде,  $M \pm m$ .**  
**Table 5. Dynamics of blood gases of venous blood in intraoperative period,  $M \pm m$ .**

Indicators	Groups	Values of indicators during the study				
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>
pH	1	7.471±0.002	7.472±0.002	7.383±0.008	7.372±0.005	7.382±0.007
	2	7.462±0.003	7.342±0.006	7.372±0.006	7.371±0.007	7.371±0.008
	3	7.471±0.002	7.371±0.007	7.351±0.008	7.352±0.004	7.421±0.030
pCO <sub>2</sub> , mmHg	1	58.4±1.4	58.4±1.4	32.5±4.6	36.8±4.1	35.8±5.7
	2	57.8±3.6	40.5±2.3 <sup>#</sup>	34.6±3.8	36.4±3.2	34.8±2.1
	3	59.5±3.2	38.7±2.5 <sup>##</sup>	36.3±5.1	33.8±4.4	35.9±3.3
pO <sub>2</sub> , mmHg	1	51.3±3.2	51.3±2.3	95.8±3.8	97.5±2.7	96.9±3.9
	2	50.1±3.7	75.7±5.8 <sup>#</sup>	98.2±2.5	96.9±3.8	97.3±2.4
	3	52.8±4.7	77.8±5.3 <sup>##</sup>	98.7±1.3	98.2±1.4	98.7±1.5
BE, mmol/l	1	-3.212±0.002	-3.232±0.002	1.041±0.001	1.431±0.004	1.122±0.003
	2	-3.342±0.004	-2.521±0.008 <sup>#</sup>	1.242±0.001	1.342±0.005	1.231±0.001
	3	-3.251±0.005	-2.741±0.004 <sup>##</sup>	1.132±0.002	1.213±0.004	1.342±0.006

**Note (примечание):** Indicators – показатели; Values of indicators during the study – значения показателей в процессе исследования (for Tables 5–9; для Таблиц 5–9).  $P < 0,05$ ; # – comparison with previous stage of the study – по сравнению с исходным этапом; \* – comparison of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups – при сравнении данных больных 1-й и 2-й групп; \*\* – comparison of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups – при сравнении данных больных 1-й и 3-й групп.

(КОС); концентрация глюкозы, концентрация гормона стресса (кортизол); минутный диурез (МД); клубочковая фильтрация (КФ); канальцевая реабсорбция (КР); температурный градиент; время до экстубации трахеи; расход наркотических анальгетиков в интраоперационном периоде.

Полученные данные сохраняли в памяти персонального компьютера (процессор PENTIUM IV). Вычисляли среднее арифметическое значение ( $M$ ), стандартную ошибку ( $m$ ), относительные величины, критерий Стьюдента ( $t$ ) и вероятность ошибки ( $p$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Вышеуказанные исследования проводили в интраоперационном периоде на следующих этапах:

1. исход (до начала анестезии);
2. после выполнения блокады;
3. после интубации трахеи;
4. травматичный момент операции;
5. окончание операции.

## Результаты и обсуждение

На исходном этапе исследования значимых различий в показателях гемодинамики между группами не выявлено – все больные ощущали равносильную боль в результате травмы и повреждения грудного каркаса. Показатели КОС у больных 3-х групп на исходном этапе исследования свидетельствовали о явлении респираторного ацидоза компенсированного характера, что, возможно, было связано с болевым фактором и, соответственно, ограничением дыхания из-за перелома ребер (табл. 5).

На 2-м этапе, снимая болевой фактор путем применения ИПА и ПВБ и разрешая тем самым умеренную «ограниченность» дыхания, удалось добиться нормализации основных показателей гемодинамики и КОС. При сравнении 1-й и 2-й групп выявили, что показатель АДср был досто-

showed respiratory acidosis of compensated nature and it was probably connected with the pain and breathing limitation due to ribs fracture (Table 5).

At the 2<sup>nd</sup> stage the goal was to normalize the main indices of hemodynamics and ABB by relieving the pain by IPA and PVB, thus resolving moderate breathing limitation. Comparing 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups we revealed that BP was higher by 19% and HR was higher by 23.7% in patients of the 1<sup>st</sup> group (Table 6).

LVWI was higher by 26.4% and TPR was higher by 11.9% in patients of the 1<sup>st</sup> group. When comparing 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups the following results were revealed: BP mean was significantly higher by 19.2%, and HR was higher by 21.5% in patients of the 1<sup>st</sup> group. Reducing HR in 3<sup>rd</sup> group led to improving the heart performance. It manifested by the increase in EF by 21.2% and improving of LVWI by 26.4% compared to patients from the 1<sup>st</sup> group. TPR was higher by 12.9% in patients of the 1<sup>st</sup> group than in the 3<sup>rd</sup> group.

Compared to the 1<sup>st</sup> group, glucose concentration was reduced by 34.4% in the 2<sup>nd</sup> group by 38.3% in the 3<sup>rd</sup> group. Cortisol concentration was reduced by 24.9% and 23.4% in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, respectively, in comparison with the 1<sup>st</sup> group. At traumatic moments of operation in both groups (in which we used the combination of general anesthesia with PVB and IPA) hemodynamic indexes remained stable. In the 1<sup>st</sup> group with isolated general anesthesia the increases in BP by 26.8% and HR by 38.5% in comparison with the 2<sup>nd</sup> group were revealed. CI in the 1<sup>st</sup> group was higher by 20.5% compared to the 2<sup>nd</sup> group. When comparing 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups we observed the increase in BP by 36.8% and HR by 41.4% in the control group. EF was lower by 14.6% in the 1<sup>st</sup> group than in the 2<sup>nd</sup> group. While comparing the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, this index was higher by 14% in the 3<sup>rd</sup> group. LVWI in the 1<sup>st</sup> group was increase by 72.5% compared to the 3<sup>rd</sup>

Таблица 6. Динамика показателей гемодинамики у больных в интраоперационном периоде,  $M \pm m$ .  
Table 6. Dynamics of hemodynamics indices in patients in intraoperative period,  $M \pm m$ .

Indicators	Groups	Values of indicators during the study				
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>
BP, mmHg	1	160.2±2.8	160.4±2.3*	140.4±3.3**	165.5±3.1**	130.3±2.3#
	2	162.5±4.1	125.4±3.3#	120.3±2.4	125.3±2.4	124.2±3.2
	3	159.2±3.2	128.6±2.5***	118.4±2.6**	120.4±2.5**	117.3±1.6**
BPdias, mmHg	1	100.3±1.9	100.8±2.0*	98.4±1.4*	105.1±2.1*	90.1±1.4**
	2	102.6±1.1	89.3±1.3#	80.3±1.6	85.4±1.8***	80.5±1.2
	3	98.4±1.0	87.4±1.2***	78.5±1.4***	75.3±1.7**	73.2±1.3**
BPmean, mmHg	1	120.2±2.5	120.6±2.6*	112.4±2.4*	125.2±3.1**	103.5±2.1#
	2	122.5±3.3	101.3±2.2#	93.6±1.2	98.7±1.8	95.0±2.0
	3	118.6±3.0	101.3±2.1***	91.8±1.3**	90.3±1.6**	87.9±1.1**
HR	1	120.7±3.1	120.5±3.1*	110.3±3.0*	115.3±2.1*	94.6±2.1**
	2	118.5±2.2	97.4±2.5#	85.4±2.9#	83.2±1.7	80.4±2.0
	3	122.3±3.0	96.3±2.4***	88.4±1.5**	81.5±1.5**	75.6±1.4**
Ejection fraction, %	1	51.5±1.5	52.3±1.7*	55.8±1.3*	55.1±1.5*	59.6±1.4
	2	54.9±1.7	62.6±1.8#	65.2±1.6	64.5±2.1	65.3±1.8
	3	53.8±1.5	63.4±2.0***	65.1±1.9**	64.1±1.9**	65.4±2.0
CI, ml/min/m <sup>2</sup>	1	4.0±0.2	4.1±0.3	3.9±0.1*	4.1±0.1*	3.6±0.1#
	2	4.2±0.3	3.90±0.09	3.3±0.1#	3.4±0.1	3.3±0.1
	3	4.3±0.3	3.9±0.4	3.7±0.1***	3.30±0.09***	3.1±0.1**
LVWI, kgm/m <sup>2</sup>	1	6.5±0.2	6.7±0.2*	5.9±0.3*	6.9±0.3**	5.0±0.1**
	2	6.9±0.9	5.3±0.3#	4.2±0.2#	4.5±0.2***	4.2±0.1***
	3	6.9±0.5	5.3±0.2***	4.6±0.1***	4.0±0.1***	3.7±0.1**
TPR, dyn·cm <sup>-5</sup>	1	1409.5±46.5	1359.4±40.6*	1328.2±36.3	1424.4±41.6	1339.1±29.4
	2	1354.3±38.1	1214.5±35.6#	1329.0±39.7***	1341.5±38.1	1316.5±25.7
	3	1298.1±63.3	1203.5±35.7**	1148.5±43.6**	1259.6±37.8**	1303.2±34.8

**Note (примечание):** BP, mmHg – АДс, мм рт. ст.; BPdias, mmHg – АДд, мм рт. ст.; BPmean, mmHg – АДср, мм рт. ст.; HR – ЧСС в мин; Ejection fraction – ФВ; CI, ml/min/m<sup>2</sup> – СИ, мл/мин/м<sup>2</sup>; LVWI, kgm/m<sup>2</sup> – ИРЛЖ, кгм/м<sup>2</sup>; TPR, dyn·cm<sup>-5</sup> – ОПСС дин·см<sup>-5</sup> (Refer to Materials and methods for definitions – см. Материалы и методы для пояснения).  $P < 0,05$ : # – in comparison with previous stage of the study – по сравнению с предыдущим этапом исследования; \* – comparison of patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups – при сравнении данных больных 1-й и 2-й групп; \*\* – comparison of patients of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups; – при сравнении данных больных 1-й и 3-й групп; \*\*\* – comparison of patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups – при сравнении данных больных 2-й и 3-й групп.

верно выше на 19%, ЧСС – на 23,7% у пациентов 1-й группы (табл. 6).

Высокая ЧСС отражалась на ФВ, которая имела достоверную разницу и была выше в 1-й группе на 19,6%. Показатель ИРЛЖ был выше на 26,4%, а показатель ОПСС был выше на 11,9% у больных 1-й группы. При сравнении 1-й и 3-й групп выявили следующее: АДср достоверно выше на 19,2%, ЧСС – на 21,5% у пациентов 1-й группы. Уменьшение ЧСС в 3-й группе привело к улучшению производительности сердца. Это проявлялось в увеличении показателя ФВ на 21,2%, улучшению показателя ИРЛЖ на 26,4% в сравнении с пациентами 1-й группы. Показатель ОПСС был выше на 12,9% у больных 1-й группы в сравнении с 3-й группой. Показатель концентрации глюкозы во 2-й группе снижался на 34,4%, а в 3-й группе на 38,3% в сравнении с 1-й группой. Показатель кортизола достоверно снижался в среднем на 24,9% в 3-й группе, и на 23,4% во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой. В травматичный момент оперативного вмешательства, в обеих группах, где применяли сочетание общей анестезии с ПВБ и ИПА, отмечали стабильность гемодинамических показателей. В 1-й группе с применением изолированной общей анестезии наблюдали достовер-

group and by 53.3% compared to the 2<sup>nd</sup> group. Comparing the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups higher index (by 12%) in the 2<sup>nd</sup> group was revealed. CI index in the 1<sup>st</sup> group was 24.2% higher in comparison with the 2<sup>nd</sup> group. TPR had reliable difference by 13% while comparing the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups. Obvious reliable changes were observed in glucose and cortisol concentrations at traumatic moments of the operation. Glucose concentration was higher in the 1<sup>st</sup> group by 44.8% than in the 2<sup>nd</sup> groups, and by 48.6% than in the 3<sup>rd</sup> group. Cortisol concentration in the 1<sup>st</sup> group was 62.5% higher than in the 2<sup>nd</sup> group, and in comparison with the 3<sup>rd</sup> group – by 68.4% (Table 7).

Temperature gradient during intraoperative period is shown in Table 8. After all three groups patients were admitted to the operation theatre, skin temperature appeared lower by 0.47°C than normal temperature, and it was associated with trauma, pain and peripheral vasospasm. Temperature gradient was higher by 0.5°C than normal one due to homeostasis compensation and integrity of internal possibilities of the organism. Comparing temperature gradient between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> a reliable difference by 15.5% was revealed, and by 32.2% between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups that proved the adequacy of anesthesiological protection of the patient by multimodal anesthesia.

**Таблица 7. Динамика концентрации глюкозы и кортизола у больных в интраоперационном периоде,  $M \pm m$ .**  
**Table 7. Dynamics of glucose and cortisol concentrations in patients in intraoperative period,  $M \pm m$ .**

Indicators	Groups	Values of indicators during the study				
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>
Glucose, mmol/l	1	15.1±1.4	15.4±0.6*	18.2±0.7**	10.5±0.6**	6.7±0.2**
	2	14.3±1.1	10.1±0.6#	6.9±0.7#	5.8±0.2#	5.6±0.1
	3	14.3±1.2	9.5±0.5***	6.6±0.4***	5.4±0.3***	5.4±0.3**
Cortisol, nmol/l	1	845.4±35.1	842.1±33.3*	752.4±38.3*	722.4±33.4*	623.4±33.2**
	2	853.2±42.4	644.3±39.1#	521.1±35.2#	444.3±45.4#	422.2±38.7
	3	893.3±26.6	632.2±36.4***	528.2±27.1***	428.8±32.6***	398.7±25.2**

**Note (примечание):** Glucose, mmol/L — глюкоза, ммоль/л; Cortisol, nmol/L — кортизол, нмоль/л.  $P < 0,05$ : # — in comparison with previous stage of the study — по сравнению с предыдущим этапом исследования; \* — comparison of patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups — при сравнении данных больных 1-й и 2-й групп; \*\* — comparison of patients of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups — при сравнении данных больных 1-й и 3-й групп; \*\*\* — comparison of patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups — при сравнении с данными больных 2-й и 3-й групп.

ное повышение АДср на 26,8% и ЧСС на 38,5% в сравнении со 2-й группой. Показатель СИ в 1-й группе был выше на 20,5%, по сравнению со 2-й группой. При сравнении 1-й и 3-й групп, наблюдали повышение АДср на 36,8%, а ЧСС на 41,4% в группе 1. Показатель ФВ при сравнении 1-й и 2-й групп, оказался ниже на 14,6% в 1-й группе. При сравнении 1-й и 3-й групп было выявлено, что данный показатель оказался ниже в 1-й группе на 14%. Показатель ИРЛЖ в 1-й группе «реагировал» достоверным повышением на 53,3% в сравнении со 2-й группой, а при сравнении с 3-й группой, этот показатель был выше на 72,5%. Сравнивая группы 2 и 3, отметили достоверное повышение показателя ИРЛЖ на 12% во 2-й группе больных. Показатель СИ в 1-й группе был, в сравнении с 3-й группой, на 24,2% ниже. Показатель ОПСС при сравнении групп 1 и 3 имел достоверную разницу в 13%. Достоверные изменения отмечали при сравнении концентрации глюкозы и кортизола в травматичный момент оперативного вмешательства. Показатель глюкозы был ниже во 2-й группе на 44,8%, по сравнению со 1-й группой. При сравнении групп 1 и 3 было выявлено, что показатель концентрации глюкозы был ниже в 3-й группе на 48,6%. Показатель концентрации кортизола в 1-й группе был выше на 62,5%, по сравнению со 2-й группой, а при сравнении с 3-й группой — на 68,4% (табл. 7).

Динамика показателя температурного градиента представлен в таблице 8. После поступления всех больных в операционную, кожная температура оказалась ниже нормы на 0,47°C, что было связано с травмой, болевой импульсацией и периферическим вазоспазмом. Температурный градиент превышал норму на 0,5°C, за счет компенсации гомеостаза и сохранности внутренних возможностей организма. Сравнение показателя температурного градиента между группами показало, достоверно, что разница между 1-й и 2-й группами составила 15,5%, а между 1-й и 3-й группами — 32,2%, что говорило об адекватности

Temperature gradient was higher by 14.5% in the 2<sup>nd</sup> group than in the 3<sup>rd</sup> group. At the 4<sup>th</sup> stage of the study, the comparison of temperature gradient showed reliable difference of 37.3% between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, and of more 50% between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups. Integrity of temperature gradient in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups showed the internal integrity of homeostasis.

By the end of the operation, temperature gradient was 44,6% higher in the 1<sup>st</sup> group in comparison with the 2<sup>nd</sup> group. Comparison of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups revealed reliable difference of 52,6%.

The examination of the excretory function of the kidneys in intraoperative period revealed the following. In the 1<sup>st</sup> group there was a reduction of renal excretory function during the whole intraoperative period (Table 9). Using regional blocks as a part of multimodal anesthesia in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups led to gradual improvement of renal excretory function only at the 3<sup>rd</sup> stage of the study. MD in the 1<sup>st</sup> group was 15.2% lower than in the 2<sup>nd</sup> group and by 20.82% than in the 3<sup>rd</sup> group. GFR was 13.2% lower in the 1<sup>st</sup> group compared to the 3<sup>rd</sup> group. TR values data did not provide reliable differences between groups. During the 4<sup>th</sup> stage, MD values were 41.6% higher versus the 3<sup>rd</sup> group and 23.6% in the 2<sup>nd</sup> group. GFR improved in the 3<sup>rd</sup> group by 24,3% than in the 1<sup>st</sup> group. In the 2<sup>nd</sup> group GFR increased by 13.4% in comparison with the 1<sup>st</sup> group. In the end of the operation, MD and GFR in the 1<sup>st</sup> group were the same as the previous stages of the study. MD was 32.1% lower in the 1<sup>st</sup> group than in the 3<sup>rd</sup> group, and GFR — by 22%. In the 2<sup>nd</sup> group MD was 21% higher, GFR was 16.6% higher than in the 1<sup>st</sup> group.

Combined use of general anesthesia and IPA in the intraoperative period in the 2<sup>nd</sup> group patients allowed to reduce consumption of fentanyl by 30%. Combined use of PVB and general anesthesia in the 3<sup>rd</sup> group patients allowed to reduce consumption of fentanyl by 58% compared to the control group. In the group with PVB + general anesthesia fentanyl

Таблица 8. Динамика температуры и температурного градиента в интраоперационном периоде при торакальных оперативных вмешательствах,  $M \pm m$ .Table 8. Dynamics of temperature and temperature gradient in intraoperative period in thoracic operative interventions,  $M \pm m$ .

Indicators	Groups	Values of indicators during the study				
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>
t skin, °C	1	36.23±0.11	36.21±0.24	36.32±0.13	36.12±0.12	36.11±0.23
	2	36.22±0.13	36.72±0.13	36.61±0.24	36.42±0.13	36.51±0.12
	3	36.22±0.12	36.63±0.26	36.72±0.14	36.71±0.09	36.72±0.25
t rectal, °C	1	37.22±0.09	37.22±0.23	37.13±0.22	37.14±0.13	37.14±0.26
	2	37.34±0.04	37.31±0.14	37.22±0.14	37.13±0.24	37.15±0.22
	3	37.35±0.07	37.32±0.16	37.34±0.25	37.22±0.21	37.24±0.15
Temperature gradient, °C	1	1.01±0.02	1.04±0.05**	0.82±0.03*;**	1.03±0.03*;**	1.12±0.03**
	2	1.03±0.01	0.62±0.02*	0.71 ±0.02	0.75±0.04	0.62±0.04
	3	1.10±0.04	0.74±0.03*;**	0.62±0.01***	0.54±0.02***	0.53±0.02***

**Note (примечание):** skin – кожная; rectal – ректальная; Temperature gradient – температурный градиент.  $P < 0,05$ : \* – comparison with previous stage of the study – по сравнению с предыдущим этапом исследования; \*\* – comparison of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups – при сравнении данных больных 1-й и 2-й групп; \*\*\* – comparison of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> groups – при сравнении данных больных 1-й и 3-й групп.

Таблица 9. Динамика показателей выделительной функции почек при торакальных оперативных вмешательствах,  $M \pm m$ .Table 9. Renal excretory function in thoracic operative interventions in intraoperative period,  $M \pm m$ .

Indicators	Groups	Values of indicators during the study				
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>
MD, ml/min	1	0.71±0.03	0.72±0.04	0.72±0.03*	0.72±0.02*	0.76±0.03*
	2	0.72±0.02	0.79±0.02	0.85±0.01	0.89±0.04	0.92±0.01
	3	0.81±0.01	0.83±0.03	0.91±0.02**	1.02±0.01**	1.12±0.04**
GF, ml/min	1	77.5±2.5	78.3±1.3	80.2±2.5	80.4±1.4*	81.6±2.4*
	2	78.2±3.2	78.4±2.1	82.2±2.2	91.2±1.2	95.2±2.2
	3	77.6±1.4	79.7±2.3	92.4±2.2**	100.0±2.2**	104.5±2.1**
TR, %	1	98.4±1.4	98.3±1.4	97.4±0.3	97.8±1.3	99.2±1.5
	2	98.2±1.2	97.6±0.2	98.2±1.4	98.5±0.4	98.8±0.8
	3	97.8±1.3	98.4±0.3	98.4±0.6	98.5±0.6	98.4±1.2

**Note (примечание):** MD, ml/min – МД, мл/мин; GF, ml/min – КФ, мл/мин; TR – КР.  $P < 0,05$ : \* – comparison groups 1 and 2 – при сравнении данных больных 1-й и 2-й групп; \*\* – comparison groups 1 and 3 – сравнении данных больных 1-й и 3-й групп.

анестезиологической защиты на фоне мультимодальной анестезии. При сравнении температурного градиента во 2-й и 3-й группах было выявлено, что во 2-й группе он достоверно выше на 14,5%. Сравнение показателя температурного градиента 1-й и 2-й групп на 4-этапе исследования показало достоверную разницу 37,3%, а 1-й и 3-й групп – 50%.

К концу оперативного вмешательства показатель температурного градиента был ниже на 44,6% во 2-й группе по сравнению с 1-й. Сравнение 1-й и 3-й групп выявило достоверную разницу в 52,6%.

В 1-й группе пациентов отмечали снижение функции почек практически на всем протяжении интраоперационного периода (табл. 9). Применение регионарных блокад в составе мультимодальной анестезии во 2-й и 3-й группах привело к постепенному улучшению выделительной функции почек лишь к 3-у этапу исследования. Показатель МД в 1-й группе был ниже на 15,2% по сравнению

consumption was less by 20% than in the group with IPA + general anesthesia. Extubation time in the 1<sup>st</sup> group was more by 43.5% than in the 2<sup>nd</sup> group. Extubation time in patients of the 3<sup>rd</sup> group was less by 57.4% than in the 1<sup>st</sup> group. Extubation time in the 2<sup>nd</sup> group was longer by 32.6% than in the 3<sup>rd</sup> group demonstrating the efficacy of PVB as analgesic component and shortening mechanical ventilation due to decreased use of narcotic analgesics in intraoperative period.

Previous authors studied transduction and perception as components of the pain pathogenesis. Gruzdev V. E., Gorobets E. S. (2011) showed the possibility of the application of multimodal combined anesthesia in patients with severe concomitant respiratory pathology in different interventions of lungs including pneumonectomy, typical resection, chronic obstructive diseases of the lungs. All patients had a surgery due to oncological pathology of lungs (pneumonectomy, lobectomy, lung resection). Combined multimodal anesthesia with application of

со 2-й группой, и на 20,8% по сравнению с 3-й группой больных. Показатель КФ был ниже на 13,2% в 1-й группе по сравнению с 3-й группой больных. Показатель КР достоверных различий между группами не имел. На 4-м этапе исследования показатель МД был на 41,6% выше в 3-й группе, и на 23,6% во 2-й группе больных. Показатель КФ улучшался в 3-й группе на 24,3% по сравнению с 1-й группой больных. Во 2-й группе также отмечалось повышение показателя КФ по сравнению с 1-й группой на 13,4%. К концу оперативного вмешательства показатель МД и КФ в 1-й группе больных оставался неизменным по сравнению с предыдущими этапами исследования. При сравнении 1-й и 3-й групп выявили, что показатель МД достоверно ниже в 1-й группе на 32,1%, а показатель КФ — на 22%. У больных 2-й группы показатель МД был выше на 21%, а показатель КФ был выше на 16,6%, чем в 1-й группе больных.

Сочетанное применение общей анестезии и ИПА в интраоперационном периоде у больных 2-й группы позволило достоверно снизить потребление фентанила на 30%. Сочетанное применение ПVB и общей анестезии у больных 3-й группы позволило достоверно снизить потребление фентанила на 58% в сравнении с 1-й группой. В группе с применением ПVB + общей анестезии, отмечали снижение потребления фентанила на 20%, чем в группе с применением ИПА + общей анестезии. Время до экстубации трахеи в 1-й группе достоверно превышало таковое во 2-й группе на 43,5% и на 57,4%, в 3-й группе. Время экстубации трахеи для больных 2-й группы в сравнении с больными 3-й группы было достоверно меньше на 32,6%, что доказывает эффективность ПVB как анальгетического компонента и сокращения времени пребывания на ИВЛ за счет меньшего применения наркотических анальгетиков в интраоперационном периоде.

Анализ результатов научных исследований показывает, что ранее авторами изучались такие звенья патогенеза боли как трансдукция, перцепция. При этом использовались различные средства и методы центрального и регионарного действия, однако достоверно доказанные методы периоперационной аналгезии и анестезии с воздействием на все звенья патогенеза боли (трансдукция, перцепция, трансмиссия, модуляция) не были разработаны, нет точной оценки течения интра- и послеоперационного периода, не разработана комплексная оценка влияния на гемодинамику, функцию почек, гомеостаз. В.Е. Груздев, Е.С. Горобец (2011) показали возможность применения мультимодальной комбинированной анестезии у лиц с выраженной сопутствующей дыхательной патологией при различных вмешательствах на легких, от пневмоэктомий до атипичных резекций, у пациентов с тяжелой и умеренной степенью хронической обструктивной болезни легких. Всем

inhalation gases, sevoflurane, and thoracic epidural analgesia was characterized by satisfied controllability, hemodynamic stability and quick emergence. Authors note the reliability and predictability of combined anesthesia. Multimodal combined anesthesia with application of inhalation anesthetic sevoflurane and thoracic epidural analgesia represents a method of choice in operations in patients with severe concomitant lung pathology [13].

Eremenko A. A., Sorokina L. S. (2014) showed that advanced multimodal analgesia with ketoprofen and morphine is a highly effective method of postoperative analgesia in thoracic surgery. Parenteral administration of ketoprofen facilitates the efficacy of epidural analgesia with morphine, which favorably affects function of external respiration in patients after thoracic operations [14].

Uvarov D. N., Orlov M. M. (2008) revealed that epidural autoanalgesia with local anesthetics and opioids and analgesic therapy with paracetamol and NSAID is effective scheme of perioperative analgesia in thoracotomy [15].

Sharapov F. E. et al (2008) studied the adequacy of intrapleural analgesia in combination with general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy [16]. Sabirov D. M. et al (2009) carried out the assessment of efficacy of the combination of paravertebral block and general anesthesia in urological operations [17]. In our study we used our own developed schemes of anesthesia and postoperative analgesia in emergency thoracic operations based on such regional methods like IPA and PVB in combination with NSAID, NMDA receptor blockers and inhalation anesthetics. Available literature analysis showed no data where the similar schemes of anesthesia and analgesia based on multicomponent methods were deployed.

## Conclusion

1. In emergency thoracic operations, the application of developed schemes of multimodal anesthesia resulted in significant stability of central and peripheral hemodynamics, temperature gradient, sympatoadrenal system, ABB, renal excretory function in comparison with traditional anesthesia.

2. In emergency thoracic operations, the application of prolonged IPA in multimodal anesthesia leads to reduction of consumption of narcotic analgesics in intraoperative period by 30%.

3. Including prolonged PVB in multimodal anesthesia during emergency thoracic operations reduced consumption of narcotic analgesics in intraoperative period by 58%.

4. PVB is a preferable method since the duration of IPA is 20% shorter than PVB. However, if experience in PVB is lacking, IPA is recommended as a method of choice.

этим больным проводились операции по поводу онкологических поражений легких: пневмонэктомия, лобэктомия, резекция легкого. Комбинированная мультимодальная анестезия с использованием ингаляционного наркоза севофлураном и грудной эпидуральной аналгезии характеризовалась хорошей управляемостью, гемодинамической стабильностью и быстрым пробуждением. Авторы отмечают надежность и прогнозируемость комбинированной анестезии. Мультимодальная комбинированная анестезия с применением ингаляционного анестетика севофлурана и грудной эпидуральной аналгезии является методом выбора при проведении оперативных вмешательств у пациентов с выраженной сопутствующей легочной патологией [13].

А.А. Еременко, Л.С. Сорокина (2014) показали, что упреждающая мультимодальная аналгезия кетопрофеном и морфином является высокоэффективным методом послеоперационного обезболивания в торакальной хирургии. Парентеральное введение кетопрофена усиливает эффективность эпидуральной аналгезии морфином, что благоприятно влияет на функцию внешнего дыхания у больных после внутригрудных операций [14].

Д.Н. Уваров, М.М. Орлов (2008) определили, что использование эпидуральной аутоаналгезии местными анестетиками с опиоидами на фоне базисной аналгетической терапии парацетамолом и НПВП является эффективной схемой периоперационной аналгезии при торакотомии. [15].

Ф.Э. Шаратов и соавт. (2008) изучили адекватность интраплевральной аналгезии в сочетании с общей анестезией при лапароскопической холецистэктомии [16]. Д.М. Сабиров и соавт. (2009) проводили оценку эффективности сочетания паравертебральной блокады и общей анестезии при урологических оперативных вме-

шательствах [17]. Мы в своей работе использовали разработанные нами схемы анестезии и послеоперационной аналгезии при экстренных торакальных операциях, основанные на таких регионарных методиках, как ИПА и ПВБ в сочетании с НПВС, блокаторами NMDA-рецепторов и ингаляционной анестезией. Проанализировав литературу последних лет, мы не обнаружили данных о применении подобных схем анестезии и аналгезии, основанных на принципе многокомпонентности, особенно при экстренных торакальных оперативных вмешательствах, с комплексной оценкой адекватности и эффективности данного метода.

## Заключение

1. При экстренных торакальных оперативных вмешательствах применение мультимодальной анестезии обеспечивает большую, чем при традиционной анестезии стабильность показателей центральной и периферической гемодинамики, температурного градиента, симпатoadrenalовой системы, кислотно-основного состояния, выделительной функции почек.

2. При экстренных торакальных оперативных вмешательствах применение в составе мультимодальной анестезии продленной ИПА способствует снижению потребления наркотических аналгетиков в интраоперационном периоде на 30%.

3. Включение в схему мультимодальной анестезии при экстренных торакальных оперативных вмешательствах продленной ПВБ приводит к снижению потребления наркотических аналгетиков в интраоперационном периоде на 58%.

Предпочтение отдается ПВБ, так как длительность ИПА ниже на 20%. Однако при отсутствии навыков применения ПВБ, возможно применение ИПА.

## Литература

1. Кривчевский Л.А., Семеньчев Н.В., Магилевец А.И., Рыбаков В.Ю., Лаптий А.В., Харламова И.Е., Сетьнь Т.В. Анестезиологическое обеспечение миниинвазивных операций на клапанах сердца. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 48–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-48>
2. Неймарк М.И., Ковалев А.И. Влияние аналгезии на течение самопроизвольных родов у женщин, страдающих сахарным диабетом. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>
3. Стakanов А.В. Системная гемодинамика и спланхический кровоток в условиях предоперационной эпидуральной аналгезии на фоне интраабдоминальной гипертензии при острой толстокишечной непроходимости. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>
4. Сtryapko Н.В., Сазонтова Т.Г., Потиевская В.И., Хайруллина А.А., Вдовина И.Б., Куликов А.Н., Архипенко Ю.В., Молчанов И.В. Адаптационный эффект многократного применения ксенона. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 50–56. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-50-56>
5. Rosero E.B., Joshi G.P. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (4 Suppl 2): 85S–93S. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0000000000000671>. PMID: 25255012

## References

1. Krichchvsky L.A., Semenychev N.V., Magilevets A.I., Rybakov V.Yu., Laptiy A.V., Kharlamova I.E., Setyn T.V. Anesteziologicheskoe obespechenie miniinvazivnykh operatsii na klapanakh serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Anesthesia maintenance during mini-invasive cardiac valve surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 48–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-48>. [In Russ.]
2. Neimark M.I., Kovalev A.I. Vliyaniye analgezii na techeniye samoproizvolnykh rodov u zhenshchin, stradayushchikh sakharnym diabetom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of analgesia on the course of spontaneous labor in women with diabetes mellitus. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 58–62. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-58>. [In Russ.]
3. Stakanov A.V. Sistemnaya gemodinamika i splankhnichesky krovotok v usloviyakh predoperatsionnoi epiduralnoi analgezii na fone intraabdominalnoi gipertenzii pri ostroi tolstokishechnoi neprokhodimosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Systemic hemodynamics and splanchnic blood flow under preoperative epidural analgesia in the presence of intraabdominal hypertension in acute colonic obstruction. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-39>. [In Russ.]
4. Stryapko N.V., Sazonova T.G., Potievskaya V.I., Khairullina A.A., Vdovina I.B., Kulikov A.N., Arkhipenko Yu.V., Molchanov I.V. Adaptatsionnyi effekt mnogokratnogo primeneniya ksenona.

## Problems of Anesthesiology

6. Raveglia F., Rizzi A., Leporati A., Di Mauro P., Cioffi U., Baisi A. Analgesia in patients undergoing thoracotomy: epidural versus of paravertebral technique. A randomized, double-blind, prospective study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 469–473. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.024>. PMID: 24183908
7. Bouman E.A., Theunissen M., Kessels A.G., Keymeulen K.B., Joosten E.A., Marcus M.A., Buhre W.F., Gramke H.F. Continuous paravertebral block for postoperative pain compared to general anaesthesia and wound infiltration for major oncological breast surgery. *SpringerPlus.* 2014; 3: 517. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-517>. PMID: 25279309
8. Komatsu T., Sowa T., Takahashi K., Fujinaga T. Paravertebral block as a promising analgesic modality for managing post-thoracotomy pain. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20 (2): 113–116. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.0a.12.01999>. PMID: 23445804
9. Сафин Р.Р. А.В. Вишневецкий и современный этап развития регионарной анестезии. *Казанский мед. журнал.* 2009; 90 (5): 754–756.
10. Chen H., Liao Z., Fang Y., Niu B., Chen A., Cao F., Mei W., Tian Y. Continuous right thoracic paravertebral block following bolus initiation reduced postoperative pain after right-lobe hepatectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2014; 39 (6): 506–512. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.000000000000167>. PMID: 25304475
11. Richardson J., Lönnqvist P.A., Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (2): 164–171. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq378>. PMID: 21233114
12. Gulbahar G., Kocer B., Muratli S.N., Yildirim E., Gulbahar O., Dural K., Sakinci U. A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (2): 467–472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.057>. PMID: 19709893
13. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия при операциях на легких. Мат-лы 12-й сессии МНОАР. М.; 2011: 17.
14. Еременко А.А., Сорочкина Л.С., Павлов М.В. Комбинации кетопрофена и нефопамы для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 5: 11–14. PMID: 24624851
15. Уваров Д.Н., Орлов М.М., Левиц А.В., Соколов А.В., Недашковский Э.В. Роль парацетамола в схеме сбалансированной послеоперационной анальгезии при торакотомии. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; 4: 46–49. PMID: 18822490
16. Сабиров Д.М., Юлдашев Ф.А., Красненкова М.Б., Шараров Ф.Э., Хожжибаев А.М. Интраплевральная анальгезия при холцистэктомиях у больных с артериальной гипертензией. *Вестник экстренной медицины.* 2008; 1: 68–73.
17. Сабиров Д.М., Сабиров К.К., Батыров У.Б. Выбор метода анестезии, при экстренных эндouroлогических вмешательствах. *Хирургия Узбекистана.* 2008; 4: 31–32.
- Obshchaya Reanimatologiya. [Adaptation effect of repeated xenon application. *General Reanimatology.* 2014; 10 (2): 50–56. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-50-56>. [In Russ.]
5. Rosero E.B., Joshi G.P. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134 (4 Suppl 2): 85S–93S. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0000000000000671>. PMID: 25255012
6. Raveglia F., Rizzi A., Leporati A., Di Mauro P., Cioffi U., Baisi A. Analgesia in patients undergoing thoracotomy: epidural versus of paravertebral technique. A randomized, double-blind, prospective study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 469–473. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.024>. PMID: 24183908
7. Bouman E.A., Theunissen M., Kessels A.G., Keymeulen K.B., Joosten E.A., Marcus M.A., Buhre W.F., Gramke H.F. Continuous paravertebral block for postoperative pain compared to general anaesthesia and wound infiltration for major oncological breast surgery. *SpringerPlus.* 2014; 3: 517. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-3-517>. PMID: 25279309
8. Komatsu T., Sowa T., Takahashi K., Fujinaga T. Paravertebral block as a promising analgesic modality for managing post-thoracotomy pain. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20 (2): 113–116. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.0a.12.01999>. PMID: 23445804
9. Safin R.R. А.В. Вишневецкий и современный этап развития регионарной анестезии. [A.V. Vishnevsky and the modern stage of development of regional anesthesia]. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal.* 2009; 90 (5): 754–756. [In Russ.]
10. Chen H., Liao Z., Fang Y., Niu B., Chen A., Cao F., Mei W., Tian Y. Continuous right thoracic paravertebral block following bolus initiation reduced postoperative pain after right-lobe hepatectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2014; 39 (6): 506–512. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.000000000000167>. PMID: 25304475
11. Richardson J., Lönnqvist P.A., Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (2): 164–171. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq378>. PMID: 21233114
12. Gulbahar G., Kocer B., Muratli S.N., Yildirim E., Gulbahar O., Dural K., Sakinci U. A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (2): 467–472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.057>. PMID: 19709893
13. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия при операциях на легких. Материалы 12-й сессии МНОАР. [Multimodal mixed anesthesia during lung surgery. Proceedings of the 12<sup>th</sup> Session of the Moscow Research Society of Anesthesiologists and Resuscitators]. Moscow; 2011: 17. [In Russ.]
14. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. Kombinatsii ketoprofena i nefopama dlya obespecheniya posleoperatsionnogo obezbolivaniya s minimalnym potrebleniem narkoticheskikh analgetikov u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. [Ketoprophen and nefopam combination for postoperative analgesia with minimal use of narcotic analgesics in cardio-surgical patients]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2013; 5: 11–14. PMID: 24624851. [In Russ.]
15. Uvarov D.N., Orlov M.M., Levin A.V., Sokolov A.V., Nedashkovsky E.V. Rol paratsetomola v skheme sbalansirovannoi posleoperatsionnoi analgezii pri torakotomii. [Role of paracetamol in a balanced postoperative analgesia scheme after thoracotomy]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2008; 4: 46–49. PMID: 18822490. [In Russ.]
16. Sabirov D.M., Yuldashev F.A., Krasnenkova M.B., Sharapov F.E., Khozhibayev A.M. Intrapleuralnaya analgeziya pri khloitsistektomiyakh u bolnykh s arterialnoi gipertenziei. [Intrapleural analgesia in hypertensive patients during cholecystectomy]. *Vestnik Ekstrennoi Meditsiny.* 2008; 1: 68–73. [In Russ.]
17. Sabirov D.M., Sabirov K.K., Batiyrov U.B. Vybora metoda anesteziyi pri ekstrennykh endourologicheskikh vmeshatelstvakh. [Choice of an anesthetic technique during emergency endourological interventions]. *Khirurgiya Uzbekistana.* 2008; 4: 31–32. [In Russ.]

Поступила 18.06.15

Submitted 18.06.15

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Е. С. Бажина<sup>1</sup>, А. В. Никулин<sup>1,2</sup>, С. Е. Хорошилов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ  
Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3

### Extracorporeal Treatments for Abdominal Sepsis

E. S. Bazhina<sup>1</sup>, A. V. Nikulin<sup>1,2</sup>, S. E. Khoroshilov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Acad. N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation  
3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105094, Russia

Несмотря на значительный прогресс в интенсивном лечении абдоминального сепсиса, летальность от данного заболевания остается крайне высокой. Системный воспалительный ответ на инфекцию характеризуется высвобождением в кровоток эндотоксина и медиаторов воспаления, которые вызывают расстройства кровообращения и формирование полиорганной недостаточности. Ультразвуковая высокочастотная доплерография дает возможность динамической оценки тканевой перфузии под воздействием эфферентного лечения.

**Цель обзора** — изложение современных подходов экстракорпорального лечения абдоминального сепсиса в свете актуальных представлений о патогенезе бактериальной транслокации, системного воспалительного ответа, а также расстройств макрогемодинамики и тканевой перфузии.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис, тканевая перфузия, детоксикация

In spite of considerable progress in the intensive treatment of abdominal sepsis, mortality from this disease remains very high. A systemic inflammatory response to infection is characterized by the blood flow release of endotoxin and inflammatory mediators, which cause circulatory disorders and multiple organ dysfunctions. High-frequency Doppler ultrasound allows dynamic estimation of tissue perfusion during efferent treatment.

**Objective:** to give an account of current approaches to extracorporeal treatment for abdominal sepsis in the light of urgent views on the pathogenesis of bacterial translocation and a systemic inflammatory response, as well as macrohemodynamic disorders and tissue perfusion failure.

**Key words:** abdominal sepsis, tissue perfusion, detoxification

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-45-66

Абдоминальный сепсис (АС) — одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется большим количеством больных и высокими экономическими затратами на их лечение [1, 2]. Летальность при развитии инфекционных осложнений может достигать 60%, а расходы на лечение таких больных

Abdominal sepsis remains one of the challenges in contemporary medicine since it is still occurring in a large population of patients and the economic costs of their treatment remain high [1, 2]. Mortality in those cases can reach 60% whereas the cost of treatment of sepsis patients is about 40% of all costs in intensive care units. [3]. In 58%

Адрес для корреспонденции:

Сергей Хорошилов  
E-mail: intensive@list.ru

Correspondence to:

Sergey Khoroshilov  
E-mail: intensive@list.ru

составляют примерно 40% всех затрат в реанимационных отделениях [3]. Септический шок развивается в 58% случаев [4], при этом летальность может достигать 100% [5, 6]. В США заболеваемость составляет 650–750 случаев на 100 тыс. населения в год [7–9]. В Европе согласно международному исследованию EPIC II заболеваемость АС составляет 50–70 случаев на 100 тыс. населения в год [10–12]. В Германии по результатам национального мультицентрового исследования тот же показатель достигает 76–110 случаев [13].

По данным российских авторов, сепсис развивается у 3 из 1000 поступивших в ОРИТ, частота сепсиса составляет 200–275 человек на 100 тыс. населения в год [14, 15]. В 2008–2009 гг. было проведено двухэтапное однодневное исследование, названное РИОРИТа (Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии). Согласно полученным данным, грамотрицательные микроорганизмы выступают в качестве ведущих возбудителей сепсиса в 72,7%, грамположительные бактерии составили в общей этиологической структуре 23,9%, при этом средний уровень летальности при АС составил 30,4% [16, 17].

Смертность от АС в США занимает 13 место, летальность при этом — 50% [18, 19]. В Европе летальность составляет 28–50% [20].

Более глубокое понимание этиопатогенеза АС позволит определить точку и время применения методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном решении проблемы [21].

### Патогенез абдоминального сепсиса

Основу патогенеза сепсиса составляет системный воспалительный ответ (СВО) на периодическую или постоянную бактериемию [22, 23]. В середине 90-х годов XX века определен термин «абдоминальный сепсис», под которым подразумевается СВО на первоначальный инфекционный процесс в брюшной полости и/или забрюшинной клетчатке, характерной особенностью которого является быстрое включение механизма транслокации микроорганизмов и эндотоксина из просвета кишечника.

Эндотоксины — это структурные компоненты наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Наиболее важный и упоминаемый из них — липополисахарид (ЛПС) [24]. Молекулы эндотоксина определяют патогенные и антигенные свойства бактерий. Структурно ЛПС представляет собой три ковалентно связанных компонента: О-антиген, центральный олигосахарид и липид А. ЛПС состоит из гидрофильного полисахаридного участка, который связан с гидрофобным липидным участком (липид А) [26]. О-антиген уникален для каждой бактерии и опре-

cases the septic shock occurs [4] that can lead to 100% mortality [5, 6]. In the USA the abdominal sepsis morbidity is 650–750 cases per 100 000 population each year [7–9]. According to international EPIC II study in Europe the abdominal sepsis morbidity is 50–70 cases per 100 000 population per year [10–12]. In Germany the results of multi-central national research show similar occurrence at 76–110 cases/100 000 [13].

According to Russian researches sepsis diagnosed in 3 of 1000 patients in ICU, sepsis frequency is 200–275 patients per 100 000 population per year [14, 15]. In 2008–2009 a two-stage one-day study called Prevalence of infection in the ICU and intensive care was performed. Data demonstrated that gram-negative bacteria was the leading sepsis pathogens in 72,7% and gram-positive bacteria caused 23,9% cases of sepsis where as the mortality was 30,4% [16, 17].

Death rate from abdominal sepsis to the United States ranks 13<sup>th</sup>, with the mortality rate 50% [18, 19]. In Europe, the mortality rate is 28–50% [20].

Understanding the etiopathogenesis of deep abdominal sepsis might be helpful in substantiating the application of extracorporeal detoxification in complex intensive treatment of this life-threatening critical illness [21].

### Abdominal sepsis pathogenesis

The pathogenesis of sepsis includes systemic inflammatory response (SIR) to periodical or continuous bacteremia [22, 23]. In the mid 1900-s the term «abdominal sepsis» was defined as SIR to initial infection localized in the abdomen and/or retroperitoneal fat, with a characteristic feature such as rapid switch of microorganisms and endotoxin translocation mechanism from the intestinal lumen.

Endotoxins are structural component of the cell wall of gram-negative bacteria. The most important of them is lipopolysaccharide (LPS) [24]. Endotoxin determines the antigenic and pathogenic bacteria properties. LPS structure consists of three covalently linked components: the O-antigen, the central oligosaccharide and lipid A. LPS is composed of a hydrophilic polysaccharide part which is linked to a hydrophobic lipid part (lipid A) [26]. O-antigen is unique to each type of bacteria and determines its serotype. This part of LPS is directed into the environment and is the bulk of endotoxin (about 10–20 kDa/ However, there are exceptions: 2.5 kDa LPS short O-antigen and the 70 kDa LPS with very long O-antigen). LPS molecules are recognized by the immune system. Lipid A determines the toxicity of endotoxin. Central oligosaccharide represents a «bridge» between lipid A and O-antigen. LPS occupies about 10% of total bacterial weight.

деляет ее серотип. Эта часть ЛПС направлена в окружающую среду, благодаря чему распознается иммунной системой и составляет основную массу эндотоксина, которая достигает 10–20 кДа, однако встречаются исключения: 2,5 кДа для ЛПС с коротким О-антигеном и 70 кДа для ЛПС с очень длинным О-антигеном. Липид А в значительной степени определяет токсичность эндотоксина. Центральный олигосахарид служит молекулярным «мостиком» и соединяет липид А с О-антигеном. В процентном содержании от массы бактерий ЛПС составляет примерно 10%.

Эндотоксин является мощным индуктором воспалительной реакции. Высвобождение эндотоксина происходит при разрушении стенок бактерий. У здорового человека 95% эндотоксина выводится вместе с кишечным содержимым. Оставшиеся 5% резорбируются и становятся триггером активации иммунитета [27, 28]. В норме эндотоксин в небольшой концентрации присутствует в крови здоровых людей и участвует в регуляции активности различных систем — эндокринной, свертывающей, центральной нервной и, прежде всего, иммунной систем, при этом его поступление из кишечника дробное. В крови он обнаруживается в связанном с нейтрофилами состоянии в низкой концентрации (до 1,0 ЕУ/мл), из кровотока большая часть его элиминируется системой фиксированных макрофагов печени. В метаанализе MEDIC, проведенном у 857 больных ОРИТ, выявлена зависимость риска летального исхода от концентрации эндотоксина в крови, но не от бактериемии. Было обнаружено, что эндотоксинемия распространена в весьма разнородной популяции больных реанимационных отделений: у почти половины из них имелся уровень циркулирующего эндотоксина более чем на 2 стандартных отклонения выше уровня, обнаруживаемого у здоровых добровольцев в контрольной группе. Однако в исследуемой группе только 4% имели грамотрицательную флору, высеваемую из крови (John C. Marshall, Jean-Louis Vincent, etc.). Это свидетельствует о том, что эндотоксин сам по себе, независимо от присутствия и количества грамотрицательных бактерий в крови, является предиктором высокой летальности.

Нарушение барьерно-механической функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к транслокации кишечной микрофлоры и эндотоксина, что может запустить септический процесс.

Мезотелиальный покров на границе «кровь-брюшина» является вариантом гистогематического барьера. Нарушение регуляции микроциркуляторного кровообращения при воспалении происходит в капиллярных эндотелиоцитах. При развитии СВО расстройство перфузии и оксигенации желудочно-кишечного тракта вызывает на-

Endotoxin is an inducer of the inflammatory response. The release of endotoxin occurs when destruction of bacterial walls occurs. Normally 95% endotoxin comes out together with the intestinal contents. The remaining 5% of LPS resorbed and become the trigger of immune activation [27, 28].

In norm low concentration of endotoxin is presented in the blood following intake from the gut and is involved in the regulation of various systems — endocrine, coagulation, central nervous systems and especially the immune system. In the blood it is detected bound to neutrophils in low concentrations (below 1,0 EU/ml), and is eliminated from the circulation by Kupfer hepatic macrophages system. In meta-analysis MEDIC performed on 857 patients in ICU, it was found that the risk of death depends on the concentration of endotoxin in the blood, and not on a bacteremia. Endotoxemia could be found in a very heterogeneous population of patients in ICU: almost a half of them had circulating endotoxin levels more than 2 standard deviations above the level found in healthy volunteers from the control group. However, in the study group, only 4% had gram-negative flora inoculated from the blood (John C. Marshall, Jean-Louis Vincent, etc.). This suggests that endotoxin itself, regardless of the presence and amount of gram-negative bacteria in the blood, is predictive of a high lethality.

Mechanical barrier function disorder of mucous membranes of gastrointestinal tract leads to translocation of intestinal microflora and endotoxin that can start sepsis process.

Mesothelial cover on the border of the «blood-peritoneum» is a variant of blood-tissue barrier. Dysregulation of microcirculatory blood flow becomes evident in capillary endothelial cells when inflammation occurs. When SIR occurs, perfusion and oxygenation of the gastrointestinal tract disorder cause alteration of regeneration of epithelial cells' mucous membrane that leads to enterocytes damage. Increased permeability of blood-peritoneum barrier results in translocation of microflora and endotoxin from the intestine into the bloodstream and lymphatic system. These changes represent a specific feature of the abdominal sepsis, which distinguishes it from other mechanisms of sepsis, where bowel dysfunction is a secondary one. When intra-abdominal foci of destruction/infection take place, circulatory and motor-evacuation function disorders develop much more frequently than in other infectious foci localizations. Therefore, translocation mechanism is of particular importance and sometimes acquires independent significance in patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity [29–31]. Penetrating through the lymph collectors in the portal vein system and the systemic circulation, gram-negative microorganisms and endotoxemia become trigger factors of abdominal sepsis [32, 33, 34].

рушение регенерации эпителиоцитов слизистой оболочки, что ведет к повреждению энтероцитов. В результате изменения проницаемости энтерогематического барьера происходит транслокация микрофлоры и эндотоксина из просвета кишечника в кровеносную и лимфатическую системы. Это является специфической чертой АС, что отличает его от сепсиса другими механизмами развития, при которых нарушение функции кишки носит вторичный характер. При наличии интраабдоминального очага деструкции/инфекции расстройства кровообращения и моторно-эвакуаторной функции кишечника развиваются значительно чаще, чем при инфекционных очагах иной локализации. Поэтому механизм транслокации имеет особое значение у больных с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости и порой приобретает самостоятельное значение [29–31]. Проникая через лимфатические коллекторы и систему портальной вены в системный кровоток, грамотрицательные микроорганизмы и эндотоксинемия становятся триггерными факторами АС [32–34].

Патогенное действие эндотоксинемии реализуется как за счет прямого повреждающего эффекта, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое токсическое действие эндотоксина оказывает на эндотелий сосудов, в том числе синусоиды печени. Избыток эндотоксина связывается с полиморфноядерными лейкоцитами и поступает в печень. В условиях активизации каскадов арахидоновой кислоты и интенсивного цитокинокинеза повреждаются гепатоциты. Комплексы полиморфноядерных лейкоцитов с эндотоксином поступают в желчные капилляры, где, связываясь с желчными кислотами, формируют новые токсичные агрегаты и вновь поступают в кровь и печень, замыкая порочный круг. Развивающаяся печеночная недостаточность приводит к нарушению естественной детоксикации и значительно ухудшает прогноз.

Прямое повреждающее действие эндотоксина на эндотелиальные клетки лежит в основе микроциркуляторных нарушений [35, 36, 47]. Патогенетические механизмы, приводящие к микроциркуляторной дисфункции, включают: распространенное эндотелиально-клеточное повреждение, активацию коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза, микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром, гипоксию. Эти факторы как в отдельности, так и в различных сочетаниях, являются определяющими в развитии ПОН при сепсисе [41–43]. Эндотелиальные клетки в зависимости от гемодинамических, метаболических и других регулирующих сигналов изменяют артериолярный гладкомышечный тонус и капиллярное наполнение, а также контролируют коагуляцию и иммунную функцию. В

Pathogenic action of endotoxemia is implemented through both direct damaging effect and indirectly via cellular and mediator systems. Endotoxin exerts direct toxic effect on the vascular endothelium including the liver sinusoids. Excess of endotoxin binds to polymorphonuclear leukocytes (PMNL) and enter the liver. Hepatocytes become damaged due to activation of arachidonic acid cascade and intensive cytokine secretion. PMNL armed with endotoxin complexes enter the bile capillaries, bind to bile acids, form new toxic agglomerates and again enter the blood and liver, closing the vicious circle. The developing liver failure leads to disruption of natural detoxification and significantly worsens the prognosis.

Direct damaging effect of endotoxin on endothelial cells underlies microcirculatory dysfunctions [35–37]. The pathogenetic mechanisms leading to microcirculatory dysfunction include: widespread endothelial cell damage, the activation of the coagulation cascade and the inhibition of fibrinolysis, mitochondrial distress, hypoxia [38–40]. All these factors are crucial for the development of multiple organ failure in sepsis [41–43]. Endothelial cells according to the hemodynamic, metabolic and other regulatory signals change arteriolar muscle tone and capillary filling and control coagulation and immune function. Normally, the anticoagulant and antithrombotic activity of endothelium dominates over its procoagulant properties. Endotoxin inhibits anticoagulant potential that promotes intravascular coagulation and thrombus formation in the microvasculature. As a result, the circulatory hypoxia, ischemia and organ dysfunction is developing. [44, 45]. Activation of the coagulation cascade by endotoxin via Hageman factor leads to bradykinin production that is a powerful vasodilator increasing the permeability of the endothelium. Extravasation of fluid and tissue edema develops and gel matrix within the interstitial space swells and results in alterations of diffusion of oxygen and metabolites. «Capillary leak» leads to hypovolemia, oxygen transport disruption and hypoperfusion of tissue with accumulation of metabolic products and rapid formation of multiple organ dysfunction.

Endotoxin interacts with a specific membrane macrophages receptor, which leads to overproduction of cytokines and other sepsis mediators: components of complement, arachidonic acid metabolites, platelet activating factors, endothelin, oxygen radicals, nitric oxide [46, 47]. LPS-binding protein transports endotoxin and promotes its recognition by the cell via receptor CD14, TLR4, and protein MD2. The SIR results in generalized, uncontrolled production of proinflammatory cytokines with multiple distant and paracrine effects synthesized by macrophages [48–50]. They implement the effect and regulatory functions in the immune

норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Под действием эндотоксина угнетается антикоагулянтный потенциал, что способствует развитию внутрисосудистой коагуляции и формированию тромбов в микрососудах. В результате ишемии развивается циркуляторная гипоксия и органные расстройства [44, 45]. Активация эндотоксином коагуляционного каскада через фактор Хагемана ведет к продукции брадикинина — мощного вазодилатора, увеличивающего проницаемость эндотелия. Развивается экстравазация жидкости и тканевый отек, при этом гелематрикс интерстициального пространства набухает, нарушая диффузию метаболитов и кислорода. «Капиллярная утечка» приводит к гиповолемии, нарушению транспорта кислорода и усугублению тканевой гипоперфузии с накоплением продуктов обмена и быстрым формированием ПОН.

Эндотоксин взаимодействует со специфическим мембранным рецептором макрофагов, что приводит к гиперпродукции цитокинов и других медиаторов сепсиса: комплемента, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, эндотелинов, кислородных радикалов, оксида азота [46, 47]. LPS-связывающий белок является переносчиком эндотоксина и способствует его распознаванию клеткой с помощью рецепторов CD14, TLR4, и белка MD2. Основу патогенеза СВО составляет генерализованная неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов [48–50], представляющих собой пептиды с множественными паракринными и дистанционными эффектами, синтезируемые макрофагами. Они реализуют эффекторные и регуляторные функции при иммунном ответе. Цитокины опосредуют свои эффекты через индивидуальные поверхностные рецепторы клеток. Большинство цитокинов имеют плейотропную активность и проявляют биологическое действие на множестве клеток-мишеней. Ключевые медиаторы воспалительного каскада — TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Это первичные медиаторы СВО, повышение уровня которых говорит о выраженной стимуляции иммунных клеток [51, 52]. Рост отношения IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$  до 10 и выше, снижение активности C3 и C4 фракций комплемента, низкий уровень IgG свидетельствуют об иммунодепрессии и являются прогностическими факторами летальности. При локальном воспалении цитокины проявляют свое действие преимущественно в пределах той ткани или органа, в которых они продуцируются [53, 54]. Цитокины имеют широкий спектр биологического действия, что проявляется в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, функции регуляторных систем [55, 56].

response. Cytokines mediate their effects via cell surface receptors. Most cytokines have pleiotropic activity and exhibit biological effects on a variety of target cells. Key mediators of the inflammatory cascade include TNF- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8). Cytokines are primary mediators of the SIR and increased levels of cytokines in blood demonstrate stimulation of immune system cells [51, 52]. IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$  ratio is increased to 10 or higher, C3 and C4 complement component activities are decreased, low levels of IgG are evidence of immunosuppression. All these features are predictors of mortality. In a local inflammatory site, the cytokines exert their effects limited to tissue or organ, in which they are produced [53, 54]. Cytokines have a wide range of biological actions, which manifest itself by diverse metabolic changes, hematopoiesis, properties of the vascular wall, functions of regulatory systems [55, 56].

When overproduction of cytokines and other mediators occurs, their destructive effects begin to dominate. When there is an imbalanced SIR pro- and anti-inflammatory mediators cooperation, the release of a large number of pro-inflammatory cytokines («cytokine storm») is initiated followed by, the increase of anti-inflammatory cytokines. Compensatory anti-inflammatory response develops, combined with the depletion of pro- and anti-inflammatory mechanisms («immune paralysis»). Increased endotoxemia and inflammatory mediators cause disorders of systemic hemodynamics by direct myocardial depression and vasoplegia [57].

Severe sepsis with tissue hypoperfusion manifests by septic shock. Nitric oxide (NO), which is a universal regulator of cell and tissue metabolism, possess a leading cause of vascular insufficiency [58–60]. When increased concentrations of endotoxin in the blood occur, macrophages produce NO and reactive oxygen species (ROS), which alters the DNA encoding the mitochondrial respiratory chain and the Krebs cycle enzymes. As a result, the reparation and replication of nucleic acids is impaired uncoupling mitochondrial oxidation and phosphorylation and inhibiting aerobic glycolysis. The toxic NO and superoxide anion as ROS component form peroxy-nitrite, which reduces the activity of ribonucleotide reductase, and initiates apoptosis. NO is the cause of refractory vasopressor effects of catecholamines. Its concentration in sepsis correlates with systemic vascular resistance [61, 62]. The release of a large amount of NO causes vasodilation, decreased venous return due to the veins expansion, cardiac output reducing and opening blood flow shunt [63, 64]. As a result, oxygen delivery reduction leads to circulatory hypoxia and metabolic acidosis. When full circulation of the capillary network turn off, shock refractory to vasopressors and infusion therapy is developing [65, 66]. At the final stage of shock due to hypoxia

При гиперпродукции цитокинов и других медиаторов их деструктивные эффекты начинают доминировать. При СВО наблюдается дисбаланс взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов: сначала происходит выброс большого количества провоспалительных цитокинов («цитокиновая буря»), а затем — рост концентрации противовоспалительных цитокинов. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся с истощением про- и противовоспалительных механизмов («иммунный паралич»). Эндотоксинемия и гиперконцентрация медиаторов воспаления вызывают расстройства системной гемодинамики за счет прямой депрессии миокарда и вазоплегии, при этом возможны разнообразные варианты гемодинамического профиля [57].

Тяжелый сепсис с тканевой гипоперфузией проявляется септическим шоком. В генезе сосудистой недостаточности ведущая роль отводится монооксиду азота (NO) [58–60], который является универсальным регулятором клеточного и тканевого метаболизма. Макрофаги при повышенной концентрации эндотоксина в крови вырабатывают NO, который ингибирует ферменты синтеза ДНК, компоненты митохондриальной дыхательной цепи и цикла Кребса. В результате нарушается репарация и репликация нуклеиновых кислот, разобщается окисление и фосфорилирование в митохондриях и угнетается аэробный гликолиз. Токсический эффект NO усиливается пероксинитритом, который снижает активность рибонуклеотидредуктазы и инициирует апоптоз. NO является причиной рефрактерности к вазопрессорным эффектам катехоламинов. Его концентрация при сепсисе коррелирует с системным сосудистым сопротивлением [61, 62]. Высвобождение большого количества NO вызывает вазодилатацию, снижение венозного возврата за счет расширения вен, уменьшение сердечного выброса и открытие шунтового кровотока [63, 64]. В результате снижения доставки кислорода развивается циркуляторная гипоксия и метаболический ацидоз. При полном выключении капиллярной сети из кровообращения развивается шок, рефрактерный к введению вазопрессоров и инфузионной терапии [65, 66]. На заключительной стадии шока из-за гипоксии и интоксикации развивается гибель клеточных структур — «рефрактерный» шок, формируется ПОН с очень высокой летальностью [67]. Характерным морфологическим признаком для всех форм септического шока являются диссеминированные внутрисосудистые тромбы в микрососудах, которые вызывают нарушение трофики и тканевого дыхания в жизненно важных органах. Перфузионные расстройства проявляются ацидозом, олигурией, нарушениями сознания. У пациентов, получающих вазопрессоры или ино-

and intoxication destruction of cellular structures develops — so-called «refractory» shock that leads to multiorgan dysfunction with a very high mortality [67]. The characteristic morphological features of all septic shock forms include disseminated intravascular clots in the microvasculature, which seriously alter trophic and tissue respiration in vital organs. Perfusion disorders are manifested by acidosis, oliguria, impaired consciousness. Patients receiving vasopressors or inotropes exhibit perfusion abnormalities in the absence of hypotension.

To improve the effectiveness of abdominal sepsis treatment a trigger of mediator cascade, endotoxin, must be removed and SIR must be reduced via decreasing the concentration of pro-inflammatory mediators to restore microcirculation and prevent multiorgan failure [68, 69].

### Diagnosics of abdominal sepsis

The success of the patient' treatment occurs because of correct and in-time recognition of pathological process and its complications [70]. Absence of specific sepsis biomarkers as well as instability of molecular manifestation of SIR in blood complicate diagnosis [71, 72]. Diagnostic search based on a combination of clinical, laboratory, biochemical and bacteriological data, taking into account the fact that there is a dynamic sepsis process and its often scenario usually unpredictable [73].

Criteria for diagnosis and classification of sepsis, proposed by R. Bone in 1992 [74], include clinical and laboratory evidence of SIR accompanied by the following two and / or more signs: temperature > 38°C or <36 ° C; heart rate > 90 per minute; BH >20 min or PaCO<sub>2</sub> <32 mm Hg; leucocytes >12×10<sup>9</sup>/ ml or <4×10<sup>9</sup> / ml, or immature form >10%.

Recent studies have revealed low sensitivity and specificity of the classification. Thus, according to the European Society of Intensive Care (ESICM) and the Society of critical care medicine (SCCM), the criteria of ACCP/SCCM do not refer to 71% of the respondents. This caused a rethinking of their role in the diagnosis and the search for new criteria.

In 2001 a group of scientists leading by M. Levy suggested the expansion of a list of sepsis criteria: pyrexia >38,3°C or hypothermia <36°C; Heart rate >90 per minute (>2 standard deviations from the normal age level); tachypnea; impaired consciousness; need to support the infusion (>20 ml / kg for 24 hours); hyperglycemia >7.7 mmol / l in the absence of diabetes. The following SIR criteria have been proposed: leukocytosis (>12×10<sup>9</sup>/l) or leukopenia (<4×10<sup>9</sup>/l); leukocyte shift toward immature form (>10%) with normal leukocytes; increased C-reactive protein and procalcitonin content in plasma (>2 standard deviations from the norm), and leukocyte intoxication index >4. The

тропные препараты, перфузионные нарушения могут иметь место и при отсутствии артериальной гипотензии.

Для более эффективного лечения АС необходимо устранить как пусковой фактор медиаторного каскада — эндотоксин, так и блокировать СВО — снизить концентрацию провоспалительных медиаторов для восстановления микроциркуляции и предотвращения ПОН [68, 69].

### Диагностика абдоминального сепсиса

Успех лечения больного обусловлен правильностью и своевременностью распознавания патологического процесса и его осложнений [70]. Диагностику сепсиса усложняет недостаточная специфичность медиаторов воспаления как маркеров сепсиса, а также неустойчивость молекулярных проявлений СВО во времени и их несинхронность появления в крови [71, 72]. Диагностический поиск базируется на совокупности клинических, лабораторных, биохимических и бактериологических данных с учетом того, что сепсис это динамический процесс, часто развивающийся по непрогнозируемому сценарию [73].

В предложенных R. Bone в 1992 г. критериях диагностики и классификация сепсиса [74] клинико-лабораторным подтверждением СВО было принято наличие следующих двух и/или более признаков: температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; ЧСС  $> 90$  в мин; ЧД  $> 20$  в мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт.ст.; лейкоциты крови  $> 12 \times 10^9/\text{мл}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{мл}$ , или незрелые формы  $> 10\%$ .

Исследования последних лет выявили низкую чувствительность и специфичность указанной классификации. Так, по данным Европейского общества специалистов по интенсивной терапии (ESICM) и Общества медицины критических состояний (SCCM), на критерии ACCP/SCCM не ссылаются 71% респондентов. Это послужило причиной переосмысления их роли в диагностике и поиска новых критериев.

В 2001 г. группой ученых под руководством M. Levy список критериев сепсиса был расширен: гипертермия  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  или гипотермия  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; ЧСС  $> 90$  в мин ( $> 2$  стандартных отклонений от нормального возрастного уровня); тахипноэ; нарушение сознания; потребность в инфузионной поддержке ( $> 20$  мл/кг за 24 ч); гипергликемия  $> 7,7$  ммоль/л при отсутствии сахарного диабета. Критериями СВО были предложены лейкоцитоз ( $> 12 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкопения ( $< 4 \times 10^9/\text{л}$ ); сдвиг лейкоформулы в сторону незрелых форм ( $> 10\%$ ) при нормальном содержании лейкоцитов; повышенное содержание в плазме крови С-реактивного белка и прокальцитонина ( $> 2$  стандартных отклонений от нормы), а также лейкоцитарного индекса интоксикации  $> 4$ . Преимущество рекомендаций M. Levy состояло во

advantage of recommendations by M. Levy and colleagues was the introduction of previously missing markers (C-reactive protein, procalcitonin, hyperglycemia, and others) that allowed purposefully navigate the clinical situation, even when the focus of infection was undetected [75].

Further studies in this area have resulted in international «Surviving Sepsis Campaign» (2004) led by a group of experts in intensive care medicine. The proposed sepsis diagnosis classification differed from the R. Bone's classification by introducing an additional criterion of diagnosis — «bacteremia» — the presence of viable bacteria in the blood.

In the same year, members of the Russian Association of Specialists in surgical infections (RASSI), considered the main international recommendations for sepsis [ESICM, 2001; SCCM / SICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference, 2001; ISF, 2003], published own version of the classification focused on the clinical manifestations of infection or abjection, the presence of SIR and laboratory SIR confirmation (increase in procalcitonin, C-reactive protein, interleukins).

One of the gram-negative sepsis markers is presepsin — circulating protein that is increased rapidly in blood when sepsis is developing. Presepsin was first described in 2005 by a group of researchers from Iwate Medical University (Japan). A key role in its formation was the activation of macrophages / monocytes. There is a macrophage membrane receptor protein, mCD14, which binds to endotoxin and induces macrophage activation signal. LPS-binding protein enhances the efficacy of such binding 100-1000 times. After activation, mCD14 is detached from the membrane and enters the circulation (referred to as sCD14). Circulating sCD14 is currently considered as a marker of monocyte response to the action of endotoxin; improving the blood sCD14 reflects the severity of inflammation and correlates with the development of septic shock. Activating Lysosomal proteases (cathepsin D etc specifically cleave sCD14 followed by formation of a subtype sCD14-ST (presepsin). In early phases of the SIR, the quantitative determining of a presepsin is considered to be the most sensitive and specific marker of sepsis, reflecting its dynamics, severity and outcome [76].

The latest revision of the recommendations of the international community «Surviving Sepsis Campaign» was released in 2012. According to the SSC-2012, sepsis is defined as infection manifested by SIR whereas septic shock is diagnosed, in addition, by hypotension refractory to adequate fluid resuscitation. Severe sepsis is characterized by clinical and laboratory signs of dysfunction of at least one organ in combination with the lack of tissue perfusion as evidenced by decrease in blood pressure,

введении ранее отсутствующих маркеров (С-реактивного белка, прокальцитонина, гипергликемии и др.), позволяющих целенаправленно ориентироваться в клинической ситуации даже на фоне невыявленного очага инфекции [75].

Дальнейшие исследования в данном направлении привели к созданию международного движения «Surviving Sepsis Campaign» (2004 г.) группой ведущих специалистов в интенсивной медицине. Предложенная Классификация диагностики сепсиса отличалась от классификации R. Bone введением дополнительного критерия постановки диагноза — «бактериемии» — присутствия жизнеспособных бактерий в крови.

В том же году члены Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), рассмотрев основные международные рекомендации по сепсису [ESICM, 2001; SCCM/SICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, 2001; ISF, 2003], опубликовали собственный вариант классификации, в котором сфокусировано внимание на клинических проявлениях инфекции или выделении возбудителя, наличии СВО и лабораторном подтверждении СВО (повышение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, интерлейкинов).

Одним из маркеров грамотрицательного сепсиса является пресепсин — циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса. Впервые он был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония). Ключевую роль в его образовании играет активация макрофагов/моноцитов. На их поверхности расположен мембранный рецепторный белок mCD14, который соединяется с эндотоксинном и включает сигнал активации макрофагов. LPS-связывающий белок повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны и выходит в циркуляцию (обозначается как sCD14). Циркулирующий sCD14 — маркер ответа моноцитов на действие эндотоксина; повышение уровня sCD14 в крови отражает тяжесть воспаления и коррелирует с развитием септического шока. Активируется фагоцитоз с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), основная функция которых состоит в специфическом расщеплении sCD14 с образованием субтипа sCD14-ST, который и является пресепсином. На ранних фазах СВО пресепсин считается наиболее чувствительным и специфичным маркером сепсиса, отражающим его динамику, тяжесть состояния и исходы [76].

Последний пересмотр рекомендаций международного сообщества «Surviving Sepsis Campaign» вышел в 2012 году. В соответствии с SSC-2012 сепсис определен как инфекция с проявлениями СВО в виде органной дисфункции

increased lactate, the development of oliguria or encephalopathy [77].

Septic foci can be primary (at the entrance gate), and secondary (metastatic foci). They need to be identified and where possible to be sanitized with a mandatory microbiological examination of the obtained material. Verification of the infectious focus should be carried out by all possible methods: computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound diagnostic methods, microcirculation evaluation by endoscopy and by various kinds of biopsy, angiography, etc. [78, 79].

Alterations of tissue perfusion is an integral component of sepsis. The increase in blood lactate concentration indicates an imbalance between the oxygen supply system and a tissue need in oxygen. Therefore, the lactate concentration in the blood is an informative indicator of the adequacy of the laboratory of tissue blood flow and oxygenation, which is necessary to control the dynamics of [80, 81].

Microcirculatory disorders in abdominal sepsis are variable both in their pathogenesis, and clinical manifestations. Due to the alterations of tissue and systemic hemodynamics in sepsis it is necessary at all stages of treatment to monitor carefully the adequacy of tissue perfusion and tissue oxygen saturation and effectiveness of the treatment. Therefore, the correction of microcirculatory disorders are needed using rapid assessment of blood flow at the tissue level and continuous monitoring of tissue perfusion. The study of microcirculation in patients with severe critical illness attracted the attention of researchers. Poor circulation in the limb microvessels may reflect changes in blood flow in the mesenteric vessels, and these disorders are correlated with the severity of the patients with sepsis [82]. Organ blood flow evaluation can also be carried out based on data obtained by observing the peripheral tissues microcirculation using ultrasonic flowmetry. For example, study by A. A. Kosovskii [83] revealed changes in the functional state of the skin capillaries patients with diffuse purulent peritonitis complicated by abdominal sepsis. Study demonstrated that altered skin microcirculation correlated with the average value of the changes of the microcirculation parameters of the small intestine wall. Ultrasound flowmetry was helpful in evaluating components of microvascular tone based on the oscillation microcirculation amplitude caused by the intensity of the vessel wall muscular contractions. The method allowed evaluation of basic parameters of flow: linear and volumetric rate, the direction of blood flow in the macro- and microvessels during therapeutic effects.

Linear and volumetric blood flow indicators correlate with the severity of the patient's condition. Bypass indicator increases with the myogenic tone increase. On the background of normal or reduced

и/или септического шока, то есть гипотензией, рефрактерной к адекватной инфузионной терапии. Тяжелый сепсис характеризуется наличием клинико-лабораторных признаков дисфункции хотя бы одного органа в сочетании с недостаточной тканевой перфузией — снижением артериального давления, повышением лактата, развитием олигурии, энцефалопатии [77].

Септические очаги могут быть первичными (в области входных ворот), и вторичными (метастатические отсевы). Их необходимо обнаружить и, по возможности, санировать, с обязательным микробиологическим исследованием полученного материала. Верификация инфекционного очага должна проводиться всеми возможными методами: компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, ультразвуковыми методами диагностики, эндоскопией, исследованием микроциркуляции, различными видами биопсии, ангиографией и т. д. [78, 79].

Нарушение тканевой перфузии является неотъемлемым компонентом сепсиса. Увеличение концентрации лактата крови свидетельствует о нарушении равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем. Поэтому концентрация лактата в крови является информативным лабораторным показателем адекватности тканевого кровоснабжения и оксигенации, который необходимо контролировать в динамике [80, 81].

Расстройства микроциркуляции при АС разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям. В связи с наличием нарушений тканевой и системной гемодинамики при сепсисе необходимо на всех этапах лечения тщательно контролировать перфузию тканей и достаточность насыщения тканей кислородом, эффективность проводимого лечения. Поэтому при коррекции микроциркуляторных нарушений необходимы методы оперативной оценки состояния кровотока на тканевом уровне и непрерывного мониторинга тканевой перфузии. Изучение микроциркуляции у критически тяжелых больных давно привлекает внимание исследователей. Нарушение кровообращения в микрососудах конечностей может отражать изменения кровотока по брыжеечным сосудам, причем эти нарушения коррелируют с тяжестью состояния больных с сепсисом [82]. Оценка органного кровотока также может быть проведена на основании данных, полученных при изучении микроциркуляции периферических тканей методом ультразвуковой флоуметрии. Так, в работе А. А. Косовских [83] проведен анализ изменений функционального состояния капиллярного русла кожи при разлитом гнойном перитоните, осложненным АС, с количественной оценкой уровня перфузии. Показано, что нарушения микроциркуляции кожи коррелируют с изменениями среднего значения парамет-

neurogenic tone most of the blood flow moves to the nutritional microvasculature level bypass. Timely effects on the microcirculatory unit can improve the prognosis of the disease and determine the method of extracorporeal detoxification in treatment of abdominal sepsis. [84, 85].

### Endotoxemia diagnostics

Endotoxin concentration determination in the blood quantifies LPS translocation [86]. One of the endotoxin detecting methods is a limulus amoeba lysate test (LAL test) based on the hemolymph crustacean *Limulus polyphemus* ability to coagulate upon contact with LPS and form a fractal. Necessary coagulation factors are situated in amoebocytes granules — hemolymph *Limulus polyphemus* immune cells. Using amoebocytes lysate the test was developed for the quantitative endotoxin determination.

In the laboratory, the endotoxin content is determined photometrically. The presence of endotoxemia and its level correlate with clinical outcome. The concentration of endotoxin more than 700 pg/ml is associated with the development of shock [87]. LAL test provides high sensitivity and specificity values for endotoxin of gram-negative bacteria, although it does not identify specific pathogens, however, confirms the presence of bacteria or their endotoxins in the environment of the organism. Clinically, it is important not to define the exact infectious agent, but to determine its existence and dynamically assess the endotoxemia level. Fast and reliable identification of Gram-negative infection allows to perform early treatment and determine the tactics. Advantages of this test are also in relative simplicity of analysis, low cost, reliability and obtaining speed results, high sensitivity and specificity to gram-negative bacteria endotoxin [88].

Another way to detect endotoxin in blood is a gel-clot test that is semi-quantitative but requires no special equipment. A positive reaction is considered when the dense gel at the bottom of the test tube does not collapse under its turning to 180°. It means that the concentration of endotoxin in the sample is greater or equal to the sensitivity of LAL reagent used. The reaction is considered as negative when there is no dense gel or destruction of rollover, and it means that the endotoxin concentration is below the sensitivity of LAL reagent [89].

Endotoxin Activity Assay (Endotoxin Activity Assay — EAA), is a quantitative method with a high sensitivity. EAA basic reagents are anti-endotoxine IgM antibodies. If endotoxin exists in the blood sample, it binds the antibodies, after that the complex is recognized by the complementary receptors and is absorbed by neutrophils. The amount of emitted light is proportional to endotoxin in the blood sample [90].

ра микроциркуляции стенки тонкой кишки. Ультразвуковая флуометрия позволяет оценить компоненты тонуса микрососудов на основе амплитуды колебаний микрокровотока, которые обусловлены интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда и диаметром просвета сосудов. Метод позволяет исследовать основные параметры кровотока: линейную и объемную скорости, направление тока крови в макро- и микрососудах непосредственно во время лечебного воздействия.

Показатели линейной и объемной скоростей кровотока коррелируют с тяжестью состояния. Показатель шунтирования увеличивается при повышении миогенного тонуса. На фоне нормального или пониженного нейрогенного тонуса большая часть кровотока движется в обход нутритивного звена микроциркуляторного русла. Своевременное воздействие на микроциркуляторное звено может улучшить прогноз заболевания, а также определить точку начала применения методов экстракорпоральной детоксикации в лечении АС [84, 85].

### Методы диагностики эндотоксинемии

Определение концентрации эндотоксина в крови позволяет количественно оценить транслокацию липополисахарида [86].

Один из методов обнаружения эндотоксина — лимулюс амебоцитный лизатный тест (ЛАЛ-тест), основанный на способности гемолимфы рачка *Limulus polyphemus* коагулировать при контакте с ЛПС с образованием фракталов. Необходимые для активации свертывания факторы находятся в гранулах амебоцитов — иммунных клеток гемолимфы *Limulus polyphemus*. С применением лизата амебоцитов был разработан тест для количественного определения эндотоксина.

В лаборатории содержание эндотоксина определяется фотометрически. Наличие эндотоксинемии и ее уровень коррелируют с клиническим исходом. Концентрация эндотоксина более 700 пг/мл ассоциируется с развитием шока [87]. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, ЛАЛ-тест, хотя и не позволяет идентифицировать конкретного возбудителя заболевания, однако подтверждает присутствие бактерий или их эндотоксинов во внутренней среде организма. Клинически важно не столько точное определение возбудителя инфекции, сколько установление факта ее существования и динамической оценки уровня эндотоксинемии. Быстрая и надежная идентификация грамотрицательной инфекции позволяет своевременно начать лечение и определить его тактику. Преимущества этого теста также в относительной простоте анализа, невысокой стоимости, надеж-

Endotoxin can be detected in blood only during a brief period. [91]. Determination of endotoxin concentration in plasma can be an early indicator of gram-negative sepsis, whereas a negative test does not exclude that endotoxin has already shown its effect.

### Extracorporeal treatment of abdominal sepsis

Treatment of sepsis includes sanitation of surgical foci of infection and antimicrobial chemotherapy. Competent surgical approach is a key element of massive endotoxin aggression [92, 93].

The use of antibiotics in the first hour after the hypotension onset is associated with survival in 79.9% cases. Every hour of antibiotic therapy delay during the first 6 h increases the mortality rate to 7.6%. Time of the antibiotic application is the most powerful predictor of outcome [106–108]. Bactericidal antibiotics cause lysis of the microorganisms, increases the concentration of endotoxin in the blood. The phenomenon of rising the endotoxin concentration after antibiotic action has been discovered by experimental studies in vivo. Successful treatment of sepsis involves not only the elimination of the bacteria themselves, but also the elimination of endotoxemia. Antibiotic-induced release of additional bacterial endotoxins can trigger the development of endotoxin shock [94, 95]. In this case, it seems appropriate to conduct urgent endotoxin hemosorption.

Thus, understanding pathophysiology of sepsis determines the need in extracorporeal detoxification [96, 97]. SIR mediators, eicosanoids, complement components, and kallikrein-kinin system are detoxification targets that is especially important when natural liver-renal clearance is reduced due to multi-organ dysfunction. Extracorporeal methods allows to eliminate and reduce the concentration of endotoxin and SIR mediators [98, 99]. Extracorporeal treatment of sepsis can be divided into selective and nonselective one.

Conventional low molecular weight substances boundary is 500 Da. These include urea, creatinine, electrolytes, glucose, amino acids molecules. Hemodialysis application bases on substances diffusion through the semipermeable membrane. Liquid excess is removed by pressure gradient. Hemodialysis (HD) is effective for elimination of uremic toxins, and its application in abdominal sepsis treatment is expedient in the case of renal failure [100].

HD can be performed using high flux membrane. For this purpose there are high-flux dialyzers with a high ultrafiltration coefficient (UC) which depends on the membrane characteristics and is equal to water amount crossing membrane per mm Hg. Art. transmembrane pressure for 1 hour per 1 m<sup>2</sup>

ности и скорости получения результатов, специфичности и высокой чувствительности к эндотоксинам грамотрицательных бактерий [88].

Другим способом обнаружения эндотоксина в крови является гель-тромб тест, который является полуколичественным, он не требует применения специального оборудования. Положительной считается реакция, при которой плотный гель на дне пробирки не разрушается при ее переворачивании на 180°, это означает, что концентрация эндотоксина в пробе больше или равна чувствительности ЛАЛ-реактива. Отрицательной реакцией теста считается отсутствие плотного геля или его разрушение при переворачивании, это означает, что концентрация эндотоксина ниже чувствительности ЛАЛ-реактива [89].

Анализ активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay — ЕАА), является количественным методом и обладает высокой чувствительностью. Основным реагентом ЕАА являются антиэндотоксинные антитела — иммуноглобулин М. Если эндотоксин присутствует в образце крови, он связывается антителами, после чего распознается комплементарными рецепторами и поглощается нейтрофилами. Количество испускаемого света пропорционально количеству эндотоксина, присутствующего в образце крови [90].

Часто эндотоксин можно обнаружить в кровотоке лишь в течение короткого времени. [91]. Определение концентрации эндотоксина в плазме может быть ранним индикатором развития грамотрицательного сепсиса, при этом отрицательный результат теста не исключает, что эндотоксин уже проявил свое действие.

### **Экстракорпоральное лечение абдоминального сепсиса**

Этиотропное лечение АС включает хирургическую санацию очагов инфекции и антимикробную химиотерапию, причем грамотный хирургический подход является ключевым звеном в ликвидации массивной эндотоксиновой агрессии [92, 93].

Применение антибиотиков в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9%. Каждый час отсрочки антибиотикотерапии в течение первых 6 ч увеличивает летальность на 7,6%. Время начала антибиотикотерапии — самый сильный предиктор исходов [106–108]. Бактерицидные антибиотики, вызывая лизис микроорганизмов, приводят к увеличению концентрации эндотоксина в крови. Феномен выброса эндотоксинов под действием антибиотиков установлен в исследованиях *in vivo*. Успешное лечение сепсиса предполагает не только элиминацию самих бактерий, но и устранение эндотоксинемии. Индуцированный антибиотиками дополнительный выброс бактериаль-

of the surface (mL / hr / mmHg / m<sup>2</sup>). UC characterize membrane permeability for the fluid. Membranes with UC <10 ml / hour / mmHg / m<sup>2</sup> are low-flow, membranes with QA >20 ml / hour / mmHg / m<sup>2</sup> are high-flux. High-flux membranes usage in HDF mode increases middle molecules clearance, as demonstrated by F. Maduell [101].

In 1967, Lee W. Henderson et al. [102] described a new method based on convection that was later called hemofiltration (HF). Convection is a transfer of substances dissolved in the filter according to the gradient of the hydrostatic fluid pressure through a semipermeable membrane. Quantitative expression of convection is screening coefficient that represents the concentration ratio of removed substance in the ultrafiltrate to its level in the blood before hemofilter. Besides azotemia correction, during hemofiltration anaphylatoxins (C3a and C5a), pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL1, IL6), myoglobin, parathyroid hormone, lysozyme, creatine, and others are eliminated. In randomized study of Ronco C. and R. Bellomo [103, 104] it was shown that the minimum effective substitution rate was 35 ml / h / kg, with increasing survival by removing the «middle molecules», the substances with a molecular weight greater than 500 Da. The duration of the procedure, blood flow and the replacement solution flow depended on the patients' health, their illness and the nature of organ dysfunction.

Hemodiafiltration (HDF) combines the principles of low and medium weight substances diffusion and convection through a semi-permeable membrane from the blood into the effluent [105]. While HDF diffusion and convection occur simultaneously: diffusion decreases the concentration of low molecular weight compounds that lead to their smaller convective removal, and convection decreases the rate of blood flow in the dialyzer, and hence the driving force for diffusion. Diffusion transportation requires the dialysis fluid presence flowing through the dialyzer in the direction opposite to blood flow [106]. To ensure the convective transport, a large volume of ultrafiltration is required that significantly exceeds the allowable dehydration. The fluid balance is provided by replacement of infusion solution before the filter — pre-dilution and post-dilution. In sepsis treatment HDF is used to reduce the level of cytokines in the systemic circulation. C. Ronco in a randomized trial ( $n=425$ ) showed a mortality reduction with increasing replacement doses during the prolonged HDF. In 72% patients with septic shock and normo- or hyperkinetic hemodynamic profile under the influence of HDF produced significant improvements in systemic hemodynamics and oxygen transport. In 58% patients with acute lung injury improvement in gas exchange increased with increasing oxygenation index and decreasing of pulmonary shunt and alveolar-arterial oxygen difference [107].

ных эндотоксинов может спровоцировать развитие эндотоксинового шока [94, 95]. В этом случае представляется целесообразным неотложное проведение гемосорбции эндотоксина.

Таким образом, понимание патофизиологии сепсиса определяет необходимость методов экстракорпоральной детоксикации [96, 97]. Медиаторы СВО, продукты СПОЛ, эйкозаноиды, компоненты комплемента и калликреин-кининовой системы являются мишенью для детоксикации, что особенно актуально при снижении естественного печеночно-почечного клиренса в условиях ПОН. Их применение позволяет элиминировать эндотоксин и снизить концентрацию медиаторов СВО [98, 99]. Экстракорпоральные методы лечения сепсиса можно разделить на селективные и не-селективные.

Условной границей веществ малой молекулярной массы является 500 Да. Сюда относят мочевины, креатинин, электролиты, глюкозу, аминокислоты. Применение гемодиализа основано на диффузии веществ через полупроницаемую мембрану. Избыток жидкости удаляется по градиенту давления. Гемодиализ (ГД) эффективен для элиминации уремических токсинов, применение его при АС целесообразно в случае развития почечной недостаточности [100].

ГД можно проводить с использованием высокопоточных (high flux) мембран. Для этого применяются высокопоточные диализаторы с высоким коэффициентом ультрафильтрации (КУ), который зависит от характеристик мембраны и равен количеству воды, пересекающей мембрану на каждый мм рт. ст. трансмембранного давления за 1 час на 1 м<sup>2</sup> ее поверхности (мл/час/ммHg/м<sup>2</sup>). КУ характеризует проницаемость мембраны для жидкости. Мембраны с КУ < 10 мл/час/ммHg/м<sup>2</sup> являются низкопоточными (в англоязычной литературе обозначаются как low-flux), а мембраны с КУ > 20 мл/час/ммHg/м<sup>2</sup>, высокопоточные (high-flux). Использование мембраны high-flux при ГДФ увеличивает клиренс средних молекул, что продемонстрировано в исследовании F. Maduell et al.: степень снижения  $\beta_2$ -микроглобулина после ГДФ на мембранах high flux — 60%, после гемодиализа на low-flux — 20% [101].

В 1967 году Lee W. Henderson с соавторами [102] описали новый метод, основанный на конвекции, впоследствии названный гемофильтрацией (ГФ). Под конвекцией подразумевается перенос субстанций, растворенных в фильтрующей по градиенту гидростатического давления жидкости через полупроницаемую мембрану. Количественным выражением конвекционной способности является коэффициент просеивания, представляющий из себя отношение концентрации удаляемого вещества в ультрафильтрате к его уровню в крови до гемофильтра. Помимо коррекции азоте-

Increased convective removal of inflammatory mediators may be performed by enlarging of pore size of the membrane hemofilter. Membrane permeability for saluted substances and sieving characteristics are determined by pore size and a number of limitations that affect the molecules «dragging» through the membrane by liquid current. Sieving coefficient is a ratio of concentrations of the substance in the filtrate and the blood in the absence of its absorption on the membrane (values from 0 to 1). Sieving coefficient value is equal 0.1 representing the cut-off point. In recent years, the membrane with the SUPER FINE sieving coefficient (high cut off) become «popular» in practice. Such membranes are permeable to light immunoglobulin chains, and therefore can be used in acute kidney injury treatment (acute renal failure) in sepsis. Clinical studies deploying high cut-off membranes with increased pore diameter showed their effectiveness in the removal of medium weight substances. Study S. Morgera (2006) demonstrated reduction in vasopressor requirement in the group, where hemofilters with High Cut-Off membranes were used (mean dose 31 ml/kg/hour, observation period 48 hours) [108].

Plasmapheresis (PF) enables to remove substances with a molecular weight of 50–60 kDa — circulating immune complexes, immunoglobulins, clotting factors, and others. The positive PF influence on hemostasis and rheological blood properties is the level of fibrinogen reduction, spontaneous platelet aggregation reduction in combination with the appearance in the blood fibrin degradation products, which probably serves as a marker of the microvasculature release [109]. B.G. Stegmayr in a literature review described the efficacy of PF in sepsis and septic shock resulted in improved survival in patients with sepsis to 70–75%. It should be noted that during PF not only weight toxic products are eliminated from the blood, but large molecules that can penetrate through the membrane, disappeared, too, demonstrating non-selectivity of the method. In clinical practice, there are common situations when large volume of plasma exchange is not possible since the cardiovascular failure and bacterial invasion is usually accompanied by vasodilation, vascular permeability disorders and hemostasis caused by endotoxemia.

Selective hemosorption of endotoxin represents a pathogenetic treatment. Positive results can be achieved if the mediator cascade is interrupted from the beginning, at the stage of endotoxemia, where the process has not yet taken out of control. It is known that the weak side of almost all non-selective sorbents used in the clinical practice is their ability to absorb, in concert with the desired toxins, other plasma components. Negative consequences of this eliminations includes hypoproteinemia, secondary immunodeficiency, coagulation disorders that is

мии, в процессе гемофильтрации элиминируются анафилотоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ), миоглобин, паратгормон, лизоцим, креатинфосфокиназа и др. В рандомизированном исследовании С. Ronco и R. Bellomo [103, 104] показано, что минимально эффективной скоростью замещения является 35 мл/ч/кг, при этом повышалась выживаемость за счет удаления «средних молекул» — веществ с молекулярной массой более 500 Да. Длительность процедуры, кровоток и поток замещающего раствора зависели от тяжести состояния больных, их заболевания и характера органной дисфункции.

Гемодиализация (ГДФ) сочетает в себе принципы диффузии и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и средномолекулярных веществ из крови в эффлюент [105]. Во время ГДФ диффузия и конвекция происходят одновременно: диффузия снижает концентрацию низкомолекулярных соединений, что ведет к их меньшему конвективному удалению, а конвекция уменьшает скорость кровотока в диализаторе, и следовательно, движущую силу для диффузии. Диффузионный транспорт требует присутствия диализирующей жидкости, протекающей через диализатор по направлению, противоположному току крови [106]. Для обеспечения конвективного транспорта необходим большой объем ультрафильтрации, существенно превышающий допустимую дегидратацию. Баланс жидкости обеспечивается инфузией замещающего раствора до фильтра — преддилюция и после — постдилюция. ГДФ при сепсисе применяется для снижения уровня цитокинов в системной циркуляции. С. Ronco в рандомизированном исследовании ( $n=425$ ) показал снижение смертности при увеличении дозы замещения во время продленной ГДФ. У 72% больных с септическим шоком и нормо- или гиперкинетическим профилем гемодинамики под влиянием ГДФ получено существенное улучшение показателей системной гемодинамики и транспорта кислорода. У 58% больных с острым повреждением легких отмечено улучшение газообмена с ростом индекса оксигенации, уменьшением внутрилегочного шунта, альвеолярно-артериальной разницы по кислороду [107].

Увеличить конвекционное удаление медиаторов воспаления можно посредством увеличения размеров пор в мембране гемофильтра. Проницаемость мембраны для растворенных веществ, характеристики просеивания, определяются размером пор и рядом ограничений, влияющих на «протаскивание» молекул через мембрану током жидкости. Коэффициент просеивания представляет собой соотношение концентраций этого вещества в фильтрате и крови, при отсутствии его абсорбции на мембране (и принимает значения от

highly undesirable for critical illness patients. The sorbents are designed for the selective endotoxin removal (Toraymyxin and LPS Adsorber) possess all the necessary features for an effective and safe treatment of sepsis (high absorption capacity and rate of sorption, structural stability, compatibility with blood due to absence of mechanical and chemical damage of the blood) [110]. Therapeutic effect of selective hemosorption was demonstrated when eliminating the endotoxin from circulation and interstitial sector. The first publications on clinical use of the sorbent based on polymyxin B appeared in 1994, when H. Aoki and M. Kodama showed the effectiveness of the sorbent in sepsis treatment with MODS. Sorbent covalently bonded to chemically-modified polystyrene and immobilized on a polypropylene fiber neutralized the biological activity of endotoxin by binding to lipid A. The side effects of systemic polymyxin B usage was due to its nephrotoxicity and neurotoxic effects. In hemoperfusion with a sorbent covalently bound polymyxin B this effect was not observed. LPS Adsorber column consists of 20 plastic plates on which the special NAE 27 peptide capable to endotoxin adsorption is immobilized. Significant decrease in blood concentrations of endotoxine, inflammation mediators and hemodynamic improvement during hemosorption with column Alteco LPS-Adsorber have been repeatedly demonstrated [111].

The study EUPHAS [112], devoted to the early use of selective hemosorption, showed an increase in mean arterial pressure, decrease in vasopressor usage and reduction the severity of the multiorgan failure as demonstrated by SOFA scale. Twenty eight-day mortality was 32% with selective hemosorption and 53% in the comparison group. A multicenter, placebo-controlled study EUPHRATES, in which the absence of the SIR was not an exclusion criterion, and the level of endotoxin in the blood was determined by a EAA-test, confirmed high efficiency of selective hemosorption [113]. In a latter study, Cruz D.N. et al. retrospectively evaluated 1425 patients from 28 clinical trials with sepsis of various etiologies. It was noted that as a result of the selective endotoxin removal the hemodynamics was normalized, a need in vasopressor support was reduced and index PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> increased. In blood values IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , plasminogen activator inhibitor-1, neutrophil elastase, platelet factor-4, soluble P-selectin and endogenous cannabinoids were decreased.

Despite the fact that deploying the selective endotoxin adsorption is pathogenetically justified, the isolated elimination of endotoxin from the blood circulation alone could not lead to complete regression of the SIR due to continuous circulation of cytokines [114].

Hence, it is advisable to combine the techniques of extracorporeal detoxification to remove

0 до 1). Значение коэффициента просеивания = 0,1 называется областью отсеивания. В последние годы появились мембраны со сверхвысоким коэффициентом просеивания (high cut off). Подобные мембраны оказываются проницаемыми даже для легких цепей иммуноглобулинов, а потому находят применение при лечении острого повреждения почек (острой почечной недостаточности) при сепсисе. Клинические исследования High Cut-Off мембран с увеличенным диаметром пор показали их эффективность в удалении среднемолекулярных веществ. Исследование S. Morgera (2006) продемонстрировало уменьшение потребности в вазопрессорных препаратах в группе, где использовались гемофильтры с High Cut-Off мембранами (средняя доза замещения 31 мл/кг/час, период наблюдения — 48 часов) [108].

Плазмаферез (ПФ) позволяет удалить вещества, обладающие молекулярной массой более 50–60 кДа — циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, факторы свертывания и др. Положительное влияние ПФ на гемостаз и реологические свойства крови заключается в снижении уровня фибриногена, уменьшении спонтанной агрегации тромбоцитов в сочетании с появлением в крови продуктов деградации фибрина, что, вероятно, служит маркером деблокирования микроциркуляторного русла [109]. Шведский ученый В.Г. Stegmayr при анализе литературных источников показал эффективность применения ПФ при сепсисе и септическом шоке, что может повысить выживаемость пациентов с сепсисом до 70-75%. Следует отметить, что при проведении ПФ из крови извлекается не только масса токсических продуктов, но все крупные молекулы, способные проникнуть через отверстия мембраны, поскольку метод не является селективным. В клинической практике достаточно часто встречаются ситуации, когда выполнить плазмообмен в адекватном объеме не представляется возможным, так как сердечно-сосудистая недостаточность на фоне бактериальной инвазии усугубляется вазодилатацией, нарушениями сосудистой проницаемости, гемостазом, вызванными эндотоксинемией.

Селективная гемосорбция эндотоксина является патогенетическим методом лечения. Положительного результата можно добиться, если прервать каскад медиаторных реакций в самом начале, на этапе эндотоксинемии, когда процесс еще не принял неуправляемый характер. Известно, что недостатком почти всех применяемых в клинической практике неселективных сорбентов является их способность адсорбировать наряду с искомым токсином и другие компоненты плазмы, что может повлечь за собой негативные последствия: гипопротейнемию, вторичный иммунодефицит, коагуляционные нарушения, что крайне не-

both triggers of the pathological process, endotoxins and cytokines activating the immune system [115]. The combination of selective sorption of LPS and HDF is pathogenetically justified since the endotoxin removal reduces key trigger of pathological reactions, whereas the HDP abrogates the neurotransmitters concentration and patterns of hypoxia [116].

Extracorporeal methods of detoxication are actively deployed in life-threatening critical illness [117–119]. Despite the proven efficacy of extracorporeal detoxification in septic shock, there is no generally accepted guidelines for choosing the treatment regimen and the approach remains predominantly empirical.

The combination of selective and non-selective methods of extracorporeal detoxification looks promising to break the «vicious circle» through removing the effects of «mediator storm» and eliminating microcirculatory disorders. Timely and methodically correct deployment of extracorporeal detoxification and keeping focus on infectious sanitation associated with a rational antibiotic therapy should definitely prevent the development of multi-organ dysfunction.

## Conclusion

Abdominal sepsis is one of the most difficult problems of contemporary medicine characterized by rapid translocation of microorganisms and toxins in systemic blood flow saturation as a result of increased permeability of entero-hematic barrier. These features distinguish abdominal sepsis from other patterns of sepsis development in which the bowel dysfunction is secondary. Development and progression of infectious-toxic shock, multiple organ failure and a high mortality rate are very common in abdominal sepsis.

Effect of endotoxemia is mediated by direct damage of cell and tissues and indirectly via activation of cellular and mediator systems. Direct toxicity alters vascular endothelium and liver sinusoids that form a base of microcirculatory disorders. Improving microcirculation is an important strategy to improve clinical results in septic patients. One efferent treatment strategy includes the increasing tissue perfusion that becomes significant target for both therapies and monitoring of treatment efficiency. Therefore, when assessing the therapeutic effects including extracorporeal microcirculation, the proper methods of assessment should be employed.

Indirect endotoxin effects is characterized by activation of monocytes and macrophages, which leads to overproduction of cytokines and other mediators in sepsis. Understanding the pathogenesis of sepsis justifies the deploy of extracorporeal therapies to eliminate circulating endotoxin and reduce the functional load on detoxification and detoxification

желательно у больных в критических состояниях. Этого недостатка лишены селективные гемосорбенты, избирательно удаляющие из кровотока эндотоксины. Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина — Toraymuhin и LPS Adsorber обладают всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокая адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови) [110]. Лечебное действие селективной гемосорбции проявляется в элиминации эндотоксина как из циркулирующей крови, так и из интерстициального сектора. Первые публикации по клиническому применению сорбента на основе полимиксина В появились в 1994 г., когда Н. Aoki и М. Kodama показали эффективность этого сорбента в лечении сепсиса с ПОН. Сорбент ковалентно связан с  $\alpha$ -хлорацетоамидметилированным полистирином, иммобилизованным на полипропиленовых волокнах, нейтрализует биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А. Побочные эффекты при системном применении полимиксина В вызваны его нефро- и нейротоксическим действием. При гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным полимиксином В этот эффект не наблюдается, поскольку он не поступает в системный кровоток. Колонка LPS Adsorber состоит из 20 полиэтиленовых пластин, на которых иммобилизован специальный пептид НАЕ 27, способный адсорбировать эндотоксин. Показано достоверное снижение концентрации в крови ЭТ, медиаторов воспаления и улучшение показателей гемодинамики при проведении гемосорбции на колонке Alteco LPS-Adsorber [111].

В исследовании EUPHAS [112], посвященном раннему применению селективной гемосорбции, показано увеличение среднего артериального давления, снижение потребности в вазопрессорах и уменьшение тяжести ПОН по шкале SOFA. Летальность на 28 сутки составила 32% при применении селективной гемосорбции и 53% в группе сравнения. Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование EUPHRATES, в котором отсутствие СВО не являлось критерием исключения, а уровень эндотоксина в крови определялся с помощью ЕАА-теста, подтверждают высокую эффективность селективной гемосорбции [113]. В своей работе Cruz D.N. et al. ретроспективно оценивали 1425 пациентов из 28 клинических исследований с сепсисом различной этиологии. Отмечено, что в результате селективного удаления эндотоксина нормализовалась гемодинамика, снизилась потребность в вазопрессорной поддержке, увеличился индекс  $PaO_2 / FiO_2$ . В крови определялось снижение ИЛ-6, ИЛ-

systems, as well as abrogate SIR. In-time and proper deployment of different methods of extracorporeal detoxification in patients with abdominal sepsis is a powerful strategy to prevent the development of multiple organ failure.

10, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого Р-селектина и эндогенных каннабиноидов.

Несмотря на то, что применение селективной сорбции эндотоксина является патогенетически обоснованным методом, изолированная элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном медиаторном каскаде не может привести к полному регрессу СВО [114].

Поэтому целесообразно сочетать методики экстракорпоральной детоксикации для удаления как триггера патологического процесса, так и последствий эндотоксинемии и гиперактивации иммунной системы на самом раннем этапе ее развития [115]. Сочетание селективной сорбции ЛПС и ГДФ патогенетически обосновано: элиминация эндотоксина из крови позволит удалить триггер цепочки патологических реакций, тогда как ГДФ уменьшит концентрацию медиаторов, запускающих септические каскады, и позволит уменьшить проявление гипоксии [116].

Экстракорпоральные методы детоксикации активно используются при различных жизнеугрожающих состояниях [117–119]. Несмотря на доказанную эффективность экстракорпоральной детоксикации в устранении основных проявлений интоксикации при септическом шоке, отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору режима лечения, подход к которому чаще всего эмпирический.

Комбинация селективных и неселективных методов экстракорпоральной детоксикации является перспективной для разрыва «порочного круга», удаления последствий «медиаторной бури», устранения расстройств микроциркуляции. Своевременное и методически верное применение методов экстракорпоральной детоксикации при условии адекватной санации инфекционного очага и рациональной антибиотикотерапии может предотвратить развитие ПОН.

## Заключение

Абдоминальный сепсис — одна из сложных проблем современной медицины, характеризуется быстрым включением механизма транслокации микроорганизмов и токсинов с массивным насыщением ими системного кровотока в результате повышенной проницаемости энтеро-гематического барьера, что отличает его от сепсиса дру-

гих механизмов развития, при которых нарушение функции кишки носит вторичный характер; развитием и прогрессированием инфекционно-токсического шока; частым присоединением полиорганной недостаточности и высокой летальностью.

Действие эндотоксинемии реализуется как за счет прямого повреждающего действия, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое токсическое действие эндотоксин оказывает как на эндотелий сосудов, так и синусоидов печени, лежит в основе микроциркуляторных нарушений. Одной из важных составляющих улучшения результатов лечения септических больных является улучшение микроциркуляции. Одним из механизмов положительного воздействия эфферентного лечения является улучшение тканевой перфузии, которую можно использовать как в качестве мишени лечебного воздействия, так и в качестве контро-

ля эффективности лечения. Поэтому в оценке лечебного эффекта различных методов лечения, в том числе и экстракорпоральных, должна быть оценка показателей микроциркуляции объективными методами.

Опосредованное действие эндотоксина характеризуется его способностью активации моноцитов и макрофагов, что приводит к гиперпродукции цитокинов и других медиаторов сепсиса. Понимание патогенеза сепсиса обосновывает применение экстракорпоральных методов лечения, которые позволяют элиминировать циркулирующий эндотоксин, уменьшить функциональную нагрузку на естественные системы детоксикации и дезинтоксикации, а также снизить проявления СВО. Своевременное и по показаниям применение методов экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом может предотвратить развитие полиорганной недостаточности.

#### Литература

1. Гребенюк В.В., Юсан Н.В., Игнатьев В.Г., Яновой В.В., Сысолятин А.А. Способ определения степени тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом. *Дальневосточный мед. журнал*. 2010; 1: 40-42.
2. Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 34-36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-4-34-36>
3. Bone R.C. Why sepsis trials fail. *JAMA*. 1996; 276 (7): 565-566. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.276.7.565>. PMID: 8709407
4. Cohen J., Guyatt G., Bernard G.R., Calandra T., Cook D., Elbourne D., Marshall J., Nunn A., Opal S.; UK Medical Research Council International Working Party. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (4): 880-887. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104000-00039>. PMID: 11373487
5. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему. Независимое издание для практикующих врачей. Екатеринбург; 2005: 120-132.
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840-851. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. PMID: 23984731
7. Ginde A.A., Blatchford P.J., Trzeciak S., Hollander J.E., Birkhahn R., Otero R., Osborn T.M., Moretti E., Nguyen H.B., Gunnerson K.J., Milzman D., Gaieski D.F., Goyal M., Cairns C.B., Rivers E.P., Shapiro N.I. Age-related differences in biomarkers of acute inflammation during hospitalization for sepsis. *Shock*. 2014; 42 (2): 99-107. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.000000000000182>. PMID: 24978893
8. Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., Wiener R.S., Walkey A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (3): 625-631. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>. PMID: 24201173
9. Asfar P., Claessens Y.E., Duranteau J., Kipnis E., Leone M., Lévy B., Mira J.P.; French Opinion Group in Sepsis (FrOGS). Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-27>. PMID: 23958052
10. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Alakokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435-443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
11. Opal S.M. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin. Resp. Crit. Care Med*. 2011; 32 (5): 599-580. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287865>. PMID: 21989693
12. Карандин В.И., Рожков А.Г., Царев М.Н., Назаев Р.М., Тихонов П.А. Оценка тяжести хирургического сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 49-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-49>
13. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grund S., Gruendling M., Huhle G., Jaschinski U., John S., Mayer K., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Stuber F., Weiler N., Welte T., Bogatsch H., Hartog C., Loeffler M., Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (4): 606-618. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>. PMID: 17323051

#### References

1. Grebenyuk V.V., Yusan N.V., Ignatyev V.G., Yanovoi V.V., Sysolyatin A.A. Sposob opredeleniya stepeni tyazhesti sostoyaniya bolnykh s abdominalnym sepsisom. [Method of estimation of severity level of the patients with abdominal sepsis]. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2010; 1: 40-42. [In Russ.]
2. Romasheva M.L., Proshin D.G. Diagnostika sepsisa u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Diagnosis of sepsis in critically ill patients]. *General Reanimatology*. 2007; 3 (4): 34-36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-4-34-36>. [In Russ.]
3. Bone R.C. Why sepsis trials fail. *JAMA*. 1996; 276 (7): 565-566. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.276.7.565>. PMID: 8709407
4. Cohen J., Guyatt G., Bernard G.R., Calandra T., Cook D., Elbourne D., Marshall J., Nunn A., Opal S.; UK Medical Research Council International Working Party. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (4): 880-887. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200104000-00039>. PMID: 11373487
5. Rudnov V.A. Sepsis: sovremennyy vzglyad na problemu. Nezavisimoe izdanie dlya praktikuyushchikh vrachei. [Sepsis: a modern view on the problem. An independent publication for medical practitioners]. Екатеринбург; 2005: 120-132. [In Russ.]
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840-851. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. PMID: 23984731
7. Ginde A.A., Blatchford P.J., Trzeciak S., Hollander J.E., Birkhahn R., Otero R., Osborn T.M., Moretti E., Nguyen H.B., Gunnerson K.J., Milzman D., Gaieski D.F., Goyal M., Cairns C.B., Rivers E.P., Shapiro N.I. Age-related differences in biomarkers of acute inflammation during hospitalization for sepsis. *Shock*. 2014; 42 (2): 99-107. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.000000000000182>. PMID: 24978893
8. Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., Wiener R.S., Walkey A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (3): 625-631. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>. PMID: 24201173
9. Asfar P., Claessens Y.E., Duranteau J., Kipnis E., Leone M., Lévy B., Mira J.P.; French Opinion Group in Sepsis (FrOGS). Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-27>. PMID: 23958052
10. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Alakokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435-443. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0504-z>. PMID: 17225161
11. Opal S.M. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin. Resp. Crit. Care Med*. 2011; 32 (5): 599-580. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1287865>. PMID: 21989693
12. Karandin V.I., Rozhkov A.G., Tsarev M.N., Nagaev R.M., Tikhonov P.A. Otsenka tyazhesti khirurgicheskogo sepsisa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the severity of surgical endotoxemia]. 2009; 5 (5): 49-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-49>. [In Russ.]

14. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C., Remick D.G. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. PMID: 23899564
15. Гребенюк В.В., Юсан Н.В. Программа определения степени тяжести состояния и выбора алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий у больных с билирным сепсисом. *Вестник РАМН.* 2010; 8: 19–22. PMID: 20919533
16. Багненко С.Ф., Шлятников С.А., Федорова В.В., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Савина В.А. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джanelidze. *Инфекции в хирургии.* 2012; 10 (1): 3–8.
17. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7). PMID: 23472921
18. Green J.M. Essentials of sepsis management. *Surg. Clin. North. Am.* 2015; 95 (2): 355–365. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.006>. PMID: 25814111
19. Гостищев В.К., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Евсеев М.А., Омеляновский В.В. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова.* 2011; 5: 56–60. PMID: 21666583
20. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112 (1): 235–243. PMID: 9228382
21. Хорошилов С.Е., Марухов А.В. Предупреждение развития острого повреждения легких в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Трудный пациент.* 2013; 11 (10): 33–37.
22. Алексеев Д.В., Шипаков В.Е. Прогнозирование вероятности развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом. *Бюл. сибирской медицины.* 2010; 9 (3): 27–31.
23. Власов А.П., Чибисов С.М., Тарасова Т.В., Начкина Э.И., Лещанкина Н.Ю., Кузнецова О.М., Авдейкина О.И. Молекулярные механизмы действия антиоксидантной и антигипоксантаминой терапии при эндотоксикозе. *Фундаментальные исследования.* 2010; 9: 41–51.
24. Lambers C., Burian B., Binder P., Ankersmit H.J., Wagner C., Müller M., Zeitlinger M. Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 48 (7): 419–424. <http://dx.doi.org/10.5414/CP48419>. PMID: 20557833
25. Paraschos M.D., Patrani M., Pistiki A., Katsenos C., Tsaganos T., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Mandragos K. Defective cytokine production early after multiple traumas: modulation in severe sepsis. *Cytokine.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.021>. PMID: 26082021
26. Полазан Н.М., Белая О.Ф., Малов В.А., Пак С.Г., Волчкова Е.В. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 2: 11–16.
27. Chen L., Mozier N. Comparison of Limulus amebocyte lysate test methods for endotoxin measurement in protein solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 80: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.011>. PMID: 23584077
28. Rameshrad M., Maleki-Dizaji N., Vaez H., Soraya H., Nakhilband A., Garjani A. Lipopolysaccharide induced activation of toll like receptor 4 in isolated rat heart suggests a local immune response in myocardium. *Iran J. Immunol.* 2015; 12 (2): 104–116. <http://dx.doi.org/10.1171/12i2A3>. PMID: 26119193
29. Vincent J.L. Endpoints in sepsis trials: more than just 28-day mortality? *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5 Suppl): S209–S213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000126124.41743.86>. PMID: 15118519
30. Lopes A.M., Magalhães P.O., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., de Carvalho J.C., Penna T.C., Pessoa A.Jr. LPS removal from an E. coli fermentation broth using aqueous two-phase micellar system. *Biotechnol. Prog.* 2010; 26 (6): 1644–1653. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.463>. PMID: 20572295
31. Oelmeier S., Dismar F., Hubbuch J. Molecular dynamics simulations on aqueous two-phase systems—single PEG-molecules in solution. *BMC Biophys.* 2012; 5: 14. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-1682-5-14>. PMID: 22873343
32. Schromm A.B., Brandenburg K., Loppnow H., Moran A.P., Koch M.H., Rietschel E.T., Seydel U. Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 2008–2013. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01204.x>. PMID: 10727940
33. Опарина О.Н. Стресс как причина развития эндотоксической агрессии у спортсменов. *Соврем. научн. исследования и инновации.* 2014; 3: 3.
34. Wong H.R., Walley K.R., Pettit V., Meyer N.J., Russell J.A., Karlsson S., Shashaty M.G., Lindsell C.J. Comparing the prognostic performance of ASSIST to interleukin-6 and procalcitonin in patients with severe sep-
13. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S., Gruendling M., Huhle G., Jaschinski U., John S., Mayer K., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Stuber F., Weiler N., Welte T., Bogatsch H., Hartog C., Loeffler M., Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (4): 606–618. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>. PMID: 17323051
14. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C., Remick D.G. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. PMID: 23899564
15. Grebenyuk V.V., Yusan N.V. Programma opredeleniya stepeni tyazhesti sostoyaniya i vybora algoritmov lechebno-diagnosticheskikh meropriyatii u bolnykh s biliarnym sepsisom. [The program for evaluation of severity of biliary sepsis and the choice of therapeutic and diagnostic methods for the purpose]. *Vestnik RAMN.* 2010; 8: 19 – 22. PMID: 20919533. [In Russ.]
16. Bagnenko S.F., Shlyapnikov S.A., Fedorova V.V., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Savina V.A. Rasprostranennost infektsii v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoi terapii Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta skoroi pomoshchi imeni I.I. Dzhanelidze. [Spread of infection in the intensive care units of the I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care]. *Infektsii v Khirurgii.* 2012; 10 (1): 3–8. [In Russ.]
17. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7). PMID: 23472921
18. Green J.M. Essentials of sepsis management. *Surg. Clin. North. Am.* 2015; 95 (2): 355–365. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.006>. PMID: 25814111
19. Gostishchev V.K., Dibirov M.D., Khachatryan N.N., Euseyev M.A., Omelyanovskiy V.V. Novye vozmozhnosti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii v abdominalnoi khirurgii. [The new possibilities of postoperative complication's prophylaxis in abdominal surgery]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova.* 2011; 5: 56–60. PMID: 21666583. [In Russ.]
20. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112 (1): 235–243. PMID: 9228382
21. Khoroshilov S.E., Marukhov A.V. Preduprezhdenie razvitiya ostrogo povrezhdeniya legkikh v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita. [Prevention of lung injury at enzyme phase of severe acute pancreatitis]. *Trudnyi Patsient.* 2013; 11 (10): 33–37. [In Russ.]
22. Alekseyev D.V., Shipakov V.E. Prognozirovanie veroyatnosti razvitiya sindroma poliorgannoi nedostatocnosti u bolnykh s peritonitom. [Probability forecasting of a syndrome of multiorgans insufficiency development in patients with a peritonitis]. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny.* 2010; 9 (3): 27–31. [In Russ.]
23. Vlasov A.P., Chibisov S.M., Tarasova T.V., Nachkina E.I., Leshchankina N.Yu., Kuznetsova O.M., Avdeikina O.I. Molekulyarnye mekhanizmy deistviya antioksidantnoi i antigipoksantnoi terapii pri endotoksikoze. [Molecular mechanisms of action of antioxidant and antihypoxic therapy for endotoxiation]. *Fundamentalnye Issledovaniya.* 2010; 9: 41–51. [In Russ.]
24. Lambers C., Burian B., Binder P., Ankersmit H.J., Wagner C., Müller M., Zeitlinger M. Early immunomodulatory effects of linezolid in a human whole blood endotoxin model. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 48 (7): 419–424. <http://dx.doi.org/10.5414/CP48419>. PMID: 20557833
25. Paraschos M.D., Patrani M., Pistiki A., Katsenos T., Tsaganos T., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Mandragos K. Defective cytokine production early after multiple traumas: modulation in severe sepsis. *Cytokine.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.021>. PMID: 26082021
26. Gyulazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., Pak S.G., Volchikova E.V. Lipopolisakharidy/endotoksiny gramotritsatelnykh bakterii: rol v razviiy intoksikatsii. [Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: their role in the development of intoxication]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni.* 2014; 2: 11–16. [In Russ.]
27. Chen L., Mozier N. Comparison of Limulus amebocyte lysate test methods for endotoxin measurement in protein solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 80: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.011>. PMID: 23584077
28. Rameshrad M., Maleki-Dizaji N., Vaez H., Soraya H., Nakhilband A., Garjani A. Lipopolysaccharide induced activation of toll like receptor 4 in isolated rat heart suggests a local immune response in myocardium. *Iran J. Immunol.* 2015; 12 (2): 104–116. <http://dx.doi.org/10.1171/12i2A3>. PMID: 26119193
29. Vincent J.L. Endpoints in sepsis trials: more than just 28-day mortality? *Crit. Care Med.* 2004; 32 (5 Suppl): S209–S213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000126124.41743.86>. PMID: 15118519
30. Lopes A.M., Magalhães P.O., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., de Carvalho J.C., Penna T.C., Pessoa A.Jr. LPS removal from an E. coli fer-

## Reviews

- sis or septic shock. *Biomarkers*. 2015; 20 (2): 132-135. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2014.1000971>. PMID: 25578228
35. *Тимов В.Н., Дугин С.Ф.* Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. *Клини. лаб. диагностика*. 2010; 4: 21-37. PMID: 20527077
  36. *Griffis C.A., Crabb Breen E., Compton P., Goldberg A., Witarama T., Kotlerman J., Irwin M.R.* Acute painful stress and inflammatory mediator production. *Neuroimmunomodulation*. 2013; 20 (3): 127-133. <http://dx.doi.org/10.1159/000346199>. PMID: 23407214
  37. *Zhou J., Soltow M., Zimmermann K., Pavlovic D., Johnston B., Lehmann C.* Experimental TLR4 inhibition improves intestinal microcirculation in endotoxemic rats. *Microvasc. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.004>. PMID: 26116862
  38. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165-228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
  39. *Ince C., Mik E.G.* Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2015>. PMID: 26066826
  40. *Власов А.П., Бунятян Н.Д., Григорьева Т.И., Быханова О.Н., Анаскин С.Г., Рахметуллова Г.Р., Хаирова О.А.* Коррекция синдрома системного воспалительного ответа при хирургическом эндотоксикозе. *Фармация*. 2012; 5: 44-48.
  41. *Creery D., Fraser D.* Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 483-484. PMID: 11889335
  42. *Dellinger R., Vincent J.-L.* The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): 653-654. PMID: 16356261
  43. *Zhang K., Jiao X.F., Li J.X., Wang X.W.* Rhein inhibits lipopolysaccharide-induced intestinal injury during sepsis by blocking the toll-like receptor 4 nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Mol. Med. Rep.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3925>. PMID: 26081522
  44. *Гринберг А.А.* Неотложная абдоминальная хирургия. М.: Триада-X; 2000: 496.
  45. *Валева В.А., Ефремов А.В., Беркасова И.В., Стрельцова Е.И.* Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом. *Бюл. Сибирского отделения РАМН*. 2011; 31 (1): 55-59.
  46. *Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н.* Эндотоксин и система полиморфно-ядерного лейкоцита. *Арх. патологии*. 1989; 51 (5): 3-11. PMID: 2673158
  47. *Ince C.* The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13-S19. PMID: 16168069
  48. *Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченков Ю.В., Алексеев В.Г.* Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 70-76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>
  49. *Vincent J.-L., De Backer D.* Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S9-S12. PMID: 16168075
  50. *Мороз В.В. (ред.).* Острый респираторный дистресс-синдром: классификация, диагностика, дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие. М.: НИИОР РАМН; 2013: 99.
  51. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988: 287.
  52. *Reinhart K., Meisner M.* Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 253-263. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>. PMID: 21440200
  53. *Capasso L., Borrelli A., Cerullo J., Pisanti R., Figliuolo C., Izzo F., Paccone M., Ferrara T., Lama S., Raimondi F.* Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl. Med. UniSa.* 2014; 11: 28-33. PMID: 25674546
  54. *Cao C., Ma T., Chai Y.F., Shou S.T.* The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis. *World J. Emerg. Med.* 2015; 6 (1): 5-9. <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.001>. PMID: 25802559
  55. *Илюкевич Г.В.* Абдоминальный сепсис: новый взгляд на нестарую проблему. *Медицинские новости*. 2001; 9: 35-41.
  56. *Савельев В.С. (ред.).* Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов по хирургической инфекции. М.; 2004: 192.
  57. *mentation broth using aqueous two-phase micellar system. Biotechnol. Prog.* 2010; 26 (6): 1644-1653. <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.463>. PMID: 20572295
  31. *Oelmeier S., Dismar F., Hubbuch J.* Molecular dynamics simulations on aqueous two-phase systems – single PEG-molecules in solution. *BMC Biophys.* 2012; 5: 14. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-1682-5-14>. PMID: 22873343
  32. *Schrohm A.B., Brandenburg K., Loppnow H., Moran A.P., Koch M.H., Rietschel E.T., Seydel U.* Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 2008-2013. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01204.x>. PMID: 10727940
  33. *Oparina O.N.* Stress kak prichina razvitiya endotoksinoivoi agressii u sportsmenov. [A stress as the reason of endotoxic aggression in athletes]. *Sovremennye Nauchnye Issledovaniya i Innovatsii*. 2014; 3: 3. [In Russ.]
  34. *Wong H.R., Walley K.R., Pettit V., Meyer N.J., Russell J.A., Karlsson S., Shashaty M.G., Lindsell C.J.* Comparing the prognostic performance of ASSIST to interleukin-6 and procalcitonin in patients with severe sepsis or septic shock. *Biomarkers*. 2015; 20 (2): 132-135. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2014.1000971>. PMID: 25578228
  35. *Титов В.Н., Дугин С.Ф.* Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. [Translocation syndrome, bacterial lipopolysaccharides, impaired biological inflammatory reactions and blood pressure disorders]. *Клиническая Лабораторная Диагностика*. 2010; 4: 21-37. PMID: 20527077. [In Russ.]
  36. *Griffis C.A., Crabb Breen E., Compton P., Goldberg A., Witarama T., Kotlerman J., Irwin M.R.* Acute painful stress and inflammatory mediator production. *Neuroimmunomodulation*. 2013; 20 (3): 127-133. <http://dx.doi.org/10.1159/000346199>. PMID: 23407214
  37. *Zhou J., Soltow M., Zimmermann K., Pavlovic D., Johnston B., Lehmann C.* Experimental TLR4 inhibition improves intestinal microcirculation in endotoxemic rats. *Microvasc. Res.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.004>. PMID: 26116862
  38. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165-228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
  39. *Ince C., Mik E.G.* Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2015>. PMID: 26066826
  40. *Vlasov A.P., Bunyatyan N.D., Grigoryeva T.I., Bykhanova O.N., Anaskin S.G., Rakhmetullova G.R., Khairova O.A.* Korrektsiya sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri khirurgicheskom endotoksikoze. [Correction of systemic inflammatory response syndrome in surgical endotoxemia]. *Farmatsiya*. 2012; 5: 44-48. [In Russ.]
  41. *Creery D., Fraser D.* Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 483-484. PMID: 11889335
  42. *Dellinger R., Vincent J.-L.* The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): 653-654. PMID: 16356261
  43. *Zhang K., Jiao X.F., Li J.X., Wang X.W.* Rhein inhibits lipopolysaccharide-induced intestinal injury during sepsis by blocking the toll-like receptor 4 nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Mol. Med. Rep.* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3925>. PMID: 26081522
  44. *Grinberg A.A.* Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya. [Emergency abdominal surgery]. Moscow: Triada-X; 2000: 496. [In Russ.]
  45. *Valeyeva V.A., Efremov A.V., Berkasova I.V., Strel'tsova E.I.* Osobennosti interleikinovogo otveta u bolnykh s abdominal'nym sepsisom. [Specific features of an interleukin response in patients with abdominal sepsis]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya RAMN*. 2011; 31 (1): 55-59. [In Russ.]
  46. *Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu., Galanin V.N.* Endotoksin i sistema polimorfno-yadernogo leukotsita. [Endotoxin and the polymorphonuclear leukocyte system]. *Arkhiv Patologii*. 1989; 51 (5): 3-11. PMID: 2673158. [In Russ.]
  47. *Ince C.* The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S13-S19. PMID: 16168069
  48. *Selivanova A.V., Yakovlev V.N., Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Alekseyev V.G.* Izmeneniya gormonalno-metabolicheskikh pokazatelei u patsientov, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii. [Hormonal and metabolic changes in critically ill patients]. *General Reanimatology*. 2012; 8 (5): 70-76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-5-70>. [In Russ.]
  49. *Vincent J.-L., De Backer D.* Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9 (Suppl 4): S9-S12. PMID: 16168075

57. *Fulton R.L., Jones C.E.* The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140 (2): 179-186. PMID: 1124471
58. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. *Анестезиология и реаниматология.* 2000; 3: 29-34. PMID: 10900717
59. *Ware L.B., Matthay M.A.* The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334-1349. PMID: 10793167
60. *Coquerel D., Neviere R., Delile E., Mulder P., Marechal X., Montaigne D., Renet S., Remy-Jouet I., Gomez E., Henry J.P., do Rego J.C., Richard V., Tamion F.* Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 1032-1044. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303450>. PMID: 24578383
61. *Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А.* Хирургический сепсис. Минск; 2002: 214.
62. *Surbatovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Veljovic M., Jevdjic J., Djordjevic D., Radakovic S.* Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11355. <http://dx.doi.org/10.1038/srep11355>. PMID: 26079127
63. *Григорьев Е.Г., Коган А.С.* Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука; 2000: 314.
64. *Яковлева И.И., Тимохов В.С., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю.* Синдром острого повреждения легких и гемодиализация. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 15-18. PMID: 11855052
65. *Zhou F.H., Song Q.* Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 6. <http://dx.doi.org/10.1186/2054-9369-1-6>. PMID: 25722864
66. *Gullo A., Berlot G.* Ingredients of organ dysfunction or failure. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 430-436. <http://dx.doi.org/10.1007/s002689900068>. PMID: 8662131
67. *Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P., Pugin J.* Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (3): 820-832. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274647d>. PMID: 23348516
68. *Morrison D.S., Bucklin S.E.* Sepsis: an ethiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. Endotoxemia, bacteremia and pathogeny of a Gram-negative sepsis. In: Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. New York: Engen Faist, Raven Press; 1995: 37-46.
69. *Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тихов Е.А., Сурякин В.С.* Шок. Учебно-методическое пособие для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей. М.; 2013: 3-18.
70. *Weil B.R., Manukyan M.C., Herrmann J.L., Wang Y., Abarbanell A.M., Poynter J.A., Meldrum D.R.* Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery.* 2010; 148 (2): 444-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.03.010>. PMID: 20434747
71. *Klinzing S., Simon M., Reinhart K., Bredle D.L., Meier-Hellmann A.* High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (11): 2646-2650. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000094260.05266.F4>. PMID: 14605537
72. *Bone R.C.* Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA.* 1992; 268 (24): 3452-3455. PMID: 1460735
73. *Зотова Н.В., Гусев Е.Ю., Руднов В.А.* Инфекции, связанные со Stenotrophomonas maltophilia, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. *Интенсивная терапия.* 2008; 17: 01-04.
74. *Vincent J.L., Sun Q., Dubois M.J.* Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1084-1093. <http://dx.doi.org/10.1086/339549>. PMID: 11914997
75. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; International Sepsis Definitions Conference.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 530-538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12664219
76. *Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao Y.Z., Li C.S.* Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care.* 2013; 17 (5): R244. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>. PMID: 24138799
77. *Dagher G.A., Saadeldine M., Bachir R., Zebian D., Chebl R.B.* Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int. J. Emerg. Med.* 2015; 8: 19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-015-0068-1>. PMID: 26078800
78. *Мороз В.В., Голубев А.М.* Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6>
79. *Харланова Н.Г., Бардачмян Э.А.* Синдром шокового легкого, вызванный эндотоксином. *Анестезиология и реаниматология.* 1991; 4: 37-39. PMID: 1952238
50. *Moroz V.V. (red.).* Ostryi respiratornyi distress-sindrom: klassifikatsiya, diagnostika, differentsirovannoe lechenie. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Acute respiratory distress syndrome: Classification, diagnosis, differentiated treatment. Guidance manual]. Moscow: NIOR RAMN; 2013: 99. [In Russ.]
51. *Ryabov G.A.* Gipoksiya kriticheskikh sostoyanii. [Hypoxia of critical states]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 287. [In Russ.]
52. *Reinhart K., Meisner M.* Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 253-263. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>. PMID: 21440200
53. *Capasso L., Borrelli A., Cerullo J., Pisanti R., Figliuolo C., Izzo F., Paccone M., Ferrara T., Lama S., Raimondi F.* Role of immunoglobulins in neonatal sepsis. *Transl. Med. UniSa.* 2014; 11: 28-33. PMID: 25674546
54. *Cao C., Ma T., Chai Y.F., Shou S.T.* The role of regulatory T cells in immune dysfunction during sepsis. *World J. Emerg. Med.* 2015; 6 (1): 5-9. <http://dx.doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.001>. PMID: 25802559
55. *Илукевич Г.В.* Abdominalnyi sepsis: novyi vzglyad na nestareyushchuyu problemu. [Abdominal sepsis: a new look at the timeless issue]. *Meditsinskie Novosti.* 2001; 9: 35-41. [In Russ.]
56. *Saveliev V.S. (red.).* Sepsis v nachale XXI veka: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii Rossiiskoi Assotsiatsii spetsialistov po khirurgicheskoi infektsii. [Sepsis in the early 21st century: Classification, clinical and diagnostic concept, and treatment. Guidelines of the Russian Association of Surgical Infectiologists]. Moscow; 2004: 192. [In Russ.]
57. *Fulton R.L., Jones C.E.* The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140 (2): 179-186. PMID: 1124471
58. *Gelfand E.B., Gologorsky V.A., Gelfand B.R.* Abdominalnyi sepsis: integralnaya otsenka tyazhesti sostoyaniya bolnykh i poliorgannoi disfunktsii. [Abdominal sepsis: the integral assessment of the severity of patient condition and of multiple organ dysfunction]. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2000; 3: 29-34. PMID: 10900717. [In Russ.]
59. *Ware L.B., Matthay M.A.* The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334-1349. PMID: 10793167
60. *Coquerel D., Neviere R., Delile E., Mulder P., Marechal X., Montaigne D., Renet S., Remy-Jouet I., Gomez E., Henry J.P., do Rego J.C., Richard V., Tamion F.* Gene deletion of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sepsis-induced cardiovascular dysfunction and mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (5): 1032-1044. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303450>. PMID: 24578383
61. *Zavada N.V., Gain Yu.M., Alekseyev S.A.* Khirurgichesky sepsis. [Surgical sepsis]. Minsk; 2002: 214. [In Russ.]
62. *Surbatovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Veljovic M., Jevdjic J., Djordjevic D., Radakovic S.* Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11355. <http://dx.doi.org/10.1038/srep11355>. PMID: 26079127
63. *Grigoryev E.G., Kogan A.S.* Khirurgiya tyazhelykh gnoinykh protsessov. [Surgery of heavy purulent processes]. Novosibirsk: Nauka; 2000: 314. [In Russ.]
64. *Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeev A.Yu.* Sindrom ostrogo povrezhdeniya legkikh i gemodifiltratsiya. [Acute lung injury syndrome and hemodiafiltration]. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2001; 6: 15-18. PMID: 11855052. [In Russ.]
65. *Zhou F.H., Song Q.* Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 6. <http://dx.doi.org/10.1186/2054-9369-1-6>. PMID: 25722864
66. *Gullo A., Berlot G.* Ingredients of organ dysfunction or failure. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 430-436. <http://dx.doi.org/10.1007/s002689900068>. PMID: 8662131
67. *Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P., Pugin J.* Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (3): 820-832. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274647d>. PMID: 23348516
68. *Morrison D.S., Bucklin S.E.* Sepsis: an ethiology, pathogenesis, diagnostics and treatment. Endotoxemia, bacteremia and pathogeny of a Gram-negative sepsis. In: Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. New York: Engen Faist, Raven Press; 1995: 37-46.
69. *Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tikhov E.A., Suryakhin V.S.* Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov, ordinatov, aspirantov i vrachei. [Shock. Study guide for students, residents, graduate students and physicians]. Moscow; 2013: 3-18. [In Russ.]
70. *Weil B.R., Manukyan M.C., Herrmann J.L., Wang Y., Abarbanell A.M., Poynter J.A., Meldrum D.R.* Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery.* 2010; 148 (2): 444-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.03.010>. PMID: 20434747

## Reviews

80. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
81. Opal S.M., Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1608-1616. PMID: 10470773
82. Edul V.K., Ferrara G., Dubin A. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2010; 10 (3): 235-246. PMID: 20597846
83. Косовских А.А., Чурылаев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18-22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1>
84. Spontk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit. Care*. 2004; 8 (6): 462-468. PMID: 15566617
85. Tattersall J.E., Ward R.A.; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (3): 542-550. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs530>. PMID: 23345621
86. Yaroustovskiy M., Abramyan M., Krotchenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif.* 2015; 39 (1-3): 210-217. PMID: 25765778
87. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. Blood purification and mortality in Sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209-2220. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf412>. PMID: 23860248
88. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andricos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 2: 87-91. PMID: 15938108
89. Riedermann N., Murray H., Kellum J. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. *Nat. Med.* 2003; 9 (5): 517-524.
90. Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах. *Инфекции в хирургии*. 2011; 9 (2): 27-31.
91. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
92. Чернов В.Н., Мареев Д.В. Комплексное лечение больных с абдоминальным сепсисом. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2010; 8: 44-47. PMID: 20823820
93. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксинная агрессия. М.; 2012: 326.
94. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (7): 686-693. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>. PMID: 23897242
95. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589-1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125
96. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Light B., Parrillo J.E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136 (5): 1237-1248. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0087>. PMID: 19696123
97. Holzheimer R.C. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients — evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection*. 1998; 26 (2): 77-84. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02767765>. PMID: 9561376
98. Prins J.M. Antibiotic-induced release of endotoxin — clinical data and human studies. *Innate Immun.* 1996; 3 (3): 269-273. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.11.2388>
99. Ruiz C., Hernandez G., Ince C. Diagnosis and treatment of the septic microcirculation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2010: 16-27.
100. Хорошилов С.Е. Проблемы кальция в фосфатсвязывающей терапии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Клин. нефрология*. 2014; 1: 36-41.
101. Maduell F., Navarro V., Cruz M.C., Torregrosa E., Garcia D., Simon V., Ferrero J.A. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line haemodiafiltration versus low- and high-flux haemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 582-589. PMID: 12200811
71. Klinzing S., Simon M., Reinhart K., Bredle D.L., Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (11): 2646-2650. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000094260.05266.F4>. PMID: 14605537
72. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992; 268 (24): 3452-3455. PMID: 1460735
73. Zotova N.V., Gusev E.Yu., Rudnov V.A. Infektsii, svyazannye so Stenotrophomonasmaltophilia, u patsientov otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii. [Infections associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care unit patients]. *Intensivnaya Terapiya*. 2008; 17: 01-04. [In Russ.]
74. Vincent J.L., Sun Q., Dubois M.J. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (8): 1084-1093. <http://dx.doi.org/10.1086/339549>. PMID: 11914997
75. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G.; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (4): 530-538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>. PMID: 12664219
76. Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao Y.Z., Li C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Prosepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care*. 2013; 17 (5): R244. <http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>. PMID: 24138799
77. Dagher G.A., Saadeldine M., Bachir R., Zebian D., Chebl R.B. Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int. J. Emerg. Med.* 2015; 8: 19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-015-0068-1>. PMID: 26078800
78. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: printsipy diagnostiki. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Sepsis: principles of diagnosis. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6>. [In Russ.]
79. Kharlanova N.G., Bardakhchyan E.A. Sindrom shokovogo legkogo, vyzvannyi endotoksinom. [The shock lung syndrome caused by endotoxin]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1991; 4: 37-39. PMID: 1952238. [In Russ.]
80. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. PMID: 17448226
81. Opal S.M., Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1608-1616. PMID: 10470773
82. Edul V.K., Ferrara G., Dubin A. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2010; 10 (3): 235-246. PMID: 20597846
83. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18-22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1>. [In Russ.]
84. Spontk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit. Care*. 2004; 8 (6): 462-468. PMID: 15566617
85. Tattersall J.E., Ward R.A.; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (3): 542-550. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs530>. PMID: 23345621
86. Yaroustovskiy M., Abramyan M., Krotchenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif.* 2015; 39 (1-3): 210-217. PMID: 25765778
87. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. Blood purification and mortality in Sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209-2220. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf412>. PMID: 23860248
88. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andricos E., Brendolan A. Obosnovanie primeniya ekstrakorporalnykh metodov lecheniya pri sepsise. [Rationale for the use of extracorporeal treatments for sepsis]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 2: 87-91. PMID: 15938108. [In Russ.]
89. Riedermann N., Murray H., Kellum J. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. *Nat. Med.* 2003; 9 (5): 517-524.
90. Plyushch M.G., Samsonova N.N., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Yaroustovskiy M.B. Prognosticheskaya znachimost pokazatelya aktivnosti endotoksina u bolnykh sepsisom posle operatsii na serdse i sosudakh. [Prognostic value of endotoxin activity index in septic patients after operations on the heart and vessels]. *Infektsii v Khirurgii*. 2011; 9 (2): 27-31. [In Russ.]

102. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W.Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial. Int.* 2004; 8 (1): 10-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.00081.x>. PMID: 19379396
103. Долина О.А., Шкроб Л.О. Коррекция иммунных нарушений у больных с абдоминальным сепсисом. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (1): 55-57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
104. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (4): 352-359. PMID: 15805328
105. Поз Я.Л., Стрков А.Г., Копылова Ю.В. Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (1): 54-56.
106. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2000; 355 (9223): 26-30. PMID: 12371727
107. Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P., Morgera S., Goehl H., Storr M., Boyce N., Neumayer H.H. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokinelevels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296-304. PMID: 17660031
108. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B., Bellomo R., Neumayer H.H. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (8): 2099-2104. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9>. PMID: 16763508
109. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53-60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>
110. Ledebro I., Blankstijn P.J. Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3 (1): 8–16. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/951391>. PMID: 20090878
111. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N., Brienza N., Giunta F.; EUPHAS Study Group. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1159/000315922>. PMID: 20519902
112. Martin E.L., Cruz D.N., Monti G., Casella G., Vesconi S., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 119-125. <http://dx.doi.org/10.1159/000315926>. PMID: 20519906
113. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
114. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эффективное лечение критических состояний. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 30-41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4>
115. Honore P.M., Joannes-Voyau O., Boer O. High volume hemofiltration as an adjunctive therapy in sepsis. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2009: 119-128.
116. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2009; 6 (6): 27–34.
117. Еремеева Л.Ф., Менищikov В.В., Бердников А.П., Ямпольский А.Ф. Проведение липидной «он лайн» гемодиализации (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-37>
118. Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А., Дерягин М.Н., Ефремов С.М., Ломиворотов В.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 54–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>
119. Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
120. Adamik B., Zielinski S., Smiechowicz J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2015; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
121. Chernov V.N., Mareyev D.V. Kompleksnoe lechenie bolnykh s abdominalnym sepsisom. [Treatment of abdominal sepsis]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova.* 2010; 8: 44-47. PMID: 20823820. [In Russ.]
122. Savelyev V.S., Petukhov V.A. Peritonit i endotoksinovaya agressiya. [Peritonitis and endotoxin aggression]. Moscow; 2012: 326. [In Russ.]
123. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (7): 686-693. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>. PMID: 23897242
124. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589-1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125
125. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Light B., Parrillo J.E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136 (5): 1237-1248. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0087>. PMID: 19696123
126. Holzheimer R.C. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients - evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection.* 1998; 26 (2): 77-84. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02767765>. PMID: 9561376
127. Prins J.M. Antibiotic-induced release of endotoxin — clinical data and human studies. *Innate Immun.* 1996; 3 (3): 269-273. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.11.2388>
128. Ruiz C., Hernandez G., Ince C. Diagnosis and treatment of the septic microcirculation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2010: 16–27.
129. Khoroshilov S.E. Problemy kaltsiya v fosfatyvyazyvayushchei terapii mineralno-kostnykh narushenii pri khronicheskoi bolezni pochek u bolnykh, poluchayushchikh lechenie programnym gemodializom. [Unresolvable problem of calcium in phosphate-binding therapy of bone-mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease on program hemodialysis]. *Klinicheskaya Nefrologiya.* 2014; 1: 36-41. [In Russ.]
130. Maduell F., Navarro V., Cruz M.C., Torregrosa E., Garcia D., Simon V., Ferrero J.A. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line haemodiafiltration versus low- and high-flux haemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 582-589. PMID: 12200811
131. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W.Jr. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial. Int.* 2004; 8 (1): 10-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.00081.x>. PMID: 19379396
132. Dolina O.A., Shkrub L.O. Korrektsiya immunnykh narushenii u bolnykh s abdominalnym sepsisom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of immune disorders in patients with abdominal sepsis. *General Reanimatology.*] 2011; 7 (1): 55-57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]
133. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (4): 352-359. PMID: 15805328
134. Poz Ya.L., Stokov A.G., Kopylova Yu.V. Gemodiafiltratsiya. Istoriya, razvitiye i sovremennyye standarty. [Hemodiafiltration. History, evolution, contemporary standards]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2014; 16 (1): 54-56. [In Russ.]
135. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2000; 355 (9223): 26-30. PMID: 12371727
136. Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P., Morgera S., Goehl H., Storr M., Boyce N., Neumayer H.H. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokinelevels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296-304. PMID: 17660031
137. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B., Bellomo R., Neumayer H.H. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (8): 2099-2104. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9>. PMID: 16763508
138. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Primenenie plazmaferеза v fermentativnoi faze tyazhelogo ostrogo pankreatita *Obshchaya Reanimatologiya.* [Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (6): 53-60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. [In Russ.]

Поступила 17.06.15

## Reviews

110. *Ledebo I., Blankestijn P.J.* Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus*. 2010; 3 (1): 8–16. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/951391>. PMID: 20090878
111. *Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N., Brienza N., Giunta F.; EUPHAS Study Group.* PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1159/000315922>. PMID: 20519902
112. *Martin E.L., Cruz D.N., Monti G., Casella G., Vesconi S., Ranieri V.M., Ronco C., Antonelli M.* Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 119-125. <http://dx.doi.org/10.1159/000315926>. PMID: 20519906
113. *Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P.* The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 218. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
114. *Khoroshilov S.E., Nikulin A.V.* Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyaniy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 30-41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4>. [In Russ.]
115. *Honore P.M., Joannes-Boyau O., Boer O.* High volume hemofiltration as an adjunctive therapy in sepsis. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 2009: 119-128.
116. *Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., Plyushch M.G.* Effektivnost primeneniya selektivnoi gemoperfuzii s immobilizirovannym Polimiksinom B pri kompleksnom lechenii infektsionno-septicheskikh oslozhnenii u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. [Efficiency of selective hemoperfusion with Polymyxin B in the combination treatment of infectious and septic complications in cardiac surgical patients]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2009; 6 (6): 27–34. [In Russ.]
117. *Eremeyeva L.A., Menshchikov V.V., Berdnikov A.P., Yampolsky A.F.* Provedenie lipidnoi «on line» gemodiafiltratsii (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid on-line hemodiafiltration (experimental study). *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 37–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-37>. [In Russ.]
118. *Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A., Deryagin M.N., Efremov C.M., Lomivorotov V.V.* Ekstrakorporalnaya membrannaya oksigenatsiya pri ostrom infarkte miokarda, oslozhnennom kardiogenym shokom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 54–57. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-54>. [In Russ.]
119. *Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V.* Postoyannaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya s ekstrakorporalnoi membrannoi oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>. [In Russ.]

Submitted 17.06.15

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

С. А. Перепелица<sup>1,2</sup>, О. В. Седнев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Балтийский Федеральный Университет им. Иммануила Канта  
Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

## Pathogenetic Role of Cholesterol and Triglyceride Metabolic Disturbances in the Development of Critical Conditions

S. A. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, O. V. Sednev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia  
14, Aleksandr Nevsky St., Kaliningrad 236041

В обзоре рассматриваются механизмы развития дыхательной недостаточности, обусловленные нарушением липидного обмена. Представлены данные о составе легочного сурфактанта, липидном дисбалансе при тяжелой сочетанной травме, сепсисе, гестозах. Показана взаимосвязь концентрации холестерина, триглицеридов с развитием преэклампсии и эклампсии. Подробно изложены сведения о пренатальном и постнатальном синтезе триглицеридов и холестерина.

**Ключевые слова:** липиды, холестерин, триглицериды, сурфактант, дыхательная недостаточность

The review considers mechanisms for the development of respiratory failure caused by lipid metabolic disturbances. It gives data on the lung surfactant composition and lipid imbalance in severe concomitant injury, sepsis, and gestosis. Information on the prenatal and postnatal synthesis of triglycerides and cholesterol is detailed.

**Key words:** lipids, cholesterol, triglycerides, surfactant, respiratory failure

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-67-74

Критические состояния являются актуальной темой клинических исследований, т.к. сопровождаются развитием полиорганной недостаточности, нарушением различных видов обмена, в том числе и липидного [1–4]. При критических состояниях всегда развивается дыхательная недостаточность, что обусловлено нарушением кровообращения, микроциркуляции и участием легких в белковом и липидном обмене, т.е. нарушается продукция альвеолоцитами 2-го типа сурфактанта, который обеспечивает нормальную вентиляцию легких. Легочный сурфактант (ЛС) человека на 80–85% состоит из липидов, нейтральные липиды и холестерин составляют 10–20% от обще-

Critical illness is accompanied by multiple organ failure and disturbances of metabolism of different types, including the one of lipids [1–4]. Critical illness is commonly accompanied by a respiratory failure caused by poor circulation, microcirculation and lung involvement in protein and lipid metabolism. The production of surfactants of a second type, which provide adequate lung ventilation, is disturbed as well. Human lung surfactant (LS) consists of lipids by 80–85%, 10–20% and 80–90% of which composed of neutral lipids (cholesterol and phospholipids, respectively) [5–7]. Cholesterol and triglycerides as components of LS affect LS functions by various ways. The main surface-active substances

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepelitsa  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

го количества липидов, фосфолипиды — 80–90% [5–7]. Холестерин и триглицериды являются важными компонентами легочного сурфактанта (ЛС) и вносят различный вклад в выполнение его функций. Основными веществами, влияющими на поверхностное натяжение альвеол, являются фосфолипиды (ФЛ): фосфатидилхолин, дипальмитоил-фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилсерин и др. Фосфатидилхолин составляет около 70–75% фосфолипидов, на долю дипальмитоилфосфатидилхолина приходится 60–65% и 10% составляет фосфатидилглицерин. Основной поверхностно — активный компонент сурфактанта — фосфатидилхолин [8, 9]. Холестерин является предшественником стероидных гормонов, важным компонентом клеточных мембран и внутриклеточных органелл, дыхательных структур, играет важную роль в латеральной диффузии липидов и белков и в фазовой организации ЛС. Нарушение соотношения компонентов сурфактанта вызывает изменение его функций. Холестерин может синтезироваться многими тканями, его синтез находится под метаболическим контролем. Основную часть липидов крови составляют жирные кислоты, которые являются важным энергетическим субстратом, входят в состав фосфолипидов мембран [10–13].

Продукты липидного обмена играют важную роль в патогенезе наиболее проблемных заболеваний: острого респираторного дистресс — синдрома (ОРДС), сепсиса, тяжелой механической травмы, гестоза, а также заболеваний новорожденных. Изменения концентрации липидов крови происходят в различных диапазонах и зависят от этиологии, тяжести заболевания. Течение сепсиса характеризуется нарушением продукции триглицеридов (ТГ). При благоприятном течении заболевания к 3–4 суткам лечения у больных с исходно повышенным уровнем ТГ происходит дальнейший его рост, а его концентрация у выживших больных достоверно выше исходных значений и соответствующих показателей у больных с летальным исходом. Уровень общего холестерина (ХС) при сепсисе находится в пределах физиологической нормы и существенно не меняется в течение заболевания. Одной из возможных причин разницы в концентрациях ТГ и липидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) при сепсисе у выживших и умерших больных может быть разница уровней TNF- $\alpha$ , ингибирующего активность липопротеинлипазы [14].

В работах Левит А. Л. и Малковой О. Г. показано, что существует взаимосвязь между тяжестью повреждения легких по шкале Murray и концентрацией триглицеридов у больных с сепсисом. У пациентов с ОРДС выявлены отрицательная корреляция концентрации ТГ и индекса оксигенации, положительная взаимосвязь concentra-

tion that affect the surface tension of the alveoli are phospholipids (PL): phosphatidylcholine (its contribution is the most, 70–75%), dipalmitoilphosphatidylcholine (contributed by 60–65%), phosphatidylglycerol, phosphatidylserin (10%). [8, 9]. Cholesterol is a precursor of steroid hormones, an important component of cell membranes and intracellular organelles, and respiratory structures. It plays an important role in the lateral diffusion of lipids and proteins, and is vital for a drug localization. The alteration of ratio of surfactant components causes a change in its functions. Cholesterol can be synthesized by many tissues and its synthesis is under metabolic control. The main components of blood lipids are fatty acids, an important source of energy and a part of membrane phospholipids [10–13]. The products of lipid metabolism play an important role in the pathogenesis of the most serious diseases, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, severe mechanical trauma, preeclampsia, and neonatal diseases. The changes in blood lipids level occur in different ranges and depend on the etiology and severity of the disease. Sepsis is characterized by impaired production of triglycerides (TG). A further growth of a triglyceride level was observed 3–4 days after the onset of treatment in patients with high initial triglyceride level, and its baseline level in survived patients was significantly higher than in patients with fatal outcome.

In a case of sepsis, the total cholesterol level remains within the physiological range and does not change significantly within the disease. The diversity in TG and very low density lipids (VLDL cholesterol) levels in case of sepsis in survivors and deceased patients is due to the differences in levels of TNF $\alpha$ , which inhibits the activity of lipoproteinlipase [14]. The works of A. L. Levit and O. G. Malkova have shown a correlation between the severity of lung injury according to Murray scale and triglyceride concentration in patients with sepsis. A negative correlation of TG blood level and the index of oxygenation and a link with the index of extravascular water in lungs was observed in patients. Association between the TG concentration and severity of lung injury in ARDS patients can be caused by dysfunction of alveoli and suppression of lipase activity [11, 15].

Severe concomitant injury (SCI) is accompanied by development of hypocholesterinemia, which can be caused by blood loss and impaired synthetic liver function. Intensive therapy of patients admitted to the intensive care unit included massive infusion of colloid and crystalloid solutions, which also reduced the level of total cholesterol. In case of severe combined injury (SCI) tissues and cells need energy and renewal of structural components such as phospholipids, cholesterol, proteins in order to restore the integrity of damaged organs. All these

ции триглицеридов с индексом внесосудистой воды в легких. Существование связи между концентрацией ТГ и маркерами тяжести повреждения легких при ОРДС может быть обусловлено нарушением функции альвеолоцитов и подавлением активности липазы [11, 15].

Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) сопровождается развитием гипохолестеринемии, что может быть обусловлено кровопотерей, нарушением синтетической функции печени. Проведение интенсивной терапии с массивной инфузией коллоидно-кристаллоидных растворов больным, поступающим в реанимационное отделение, также способствует снижению уровня общего холестерина. При ТСТ для восстановления целостности поврежденных органов, тканей и клеток необходимы энергия и структурные компоненты: фосфолипиды, холестерин, белки. Все это может объяснять снижение холестерина в крови этих больных в период наблюдения. У выживших больных в течение первой недели после травмы показатель концентрации холестерина ниже нормальных значений. У больных с ТСТ, кровопотерей и нарушением гемодинамики в ранние сроки после травмы выявлены нарушения обмена холестерина и свободно-радикальных процессов, имеющих различия в группе выживших и умерших больных [16]. В то же время при ТСТ уровень ТГ не превышает нормальных значений и в два раза ниже, чем у больных с сепсисом. На изменения показателей липидного обмена при критических состояниях влияет возраст пациентов [14].

При изучении влияния гестоза на состояние липидного обмена выявлено, что в ближайшем послеродовом периоде концентрация ТГ значительно выше возрастной и физиологической нормы, у всех родильниц отмечается умеренное повышение концентрации общего ХС за счет роста концентрации липопротеинов низкой плотности. У родильниц после кесарева сечения и пациенток с гестозом средней тяжести наблюдается снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови до 10–11% от общего ХС.

Таким образом, при сепсисе, тяжелой механической травме и гестозах средней тяжести наблюдаются атерогенные изменения метаболизма липидов, характеризующиеся ростом уровня ТГ и ХС ЛПОНП при сниженной концентрации ХС ЛПВП. Изменения уровней ТГ и ХС ЛПОНП при сепсисе и гестозе происходят в диапазоне концентраций, превышающем верхнюю границу физиологической нормы. Нормализация уровня ТГ при сепсисе сочетается с благоприятным клиническим исходом [14].

Гестоз и плацентарная недостаточность — многофакторная проблема акушерства, анестезиологии-реаниматологии. У родильниц с преэклампсией содержание триглицеридов и ХС

facts could explain the decrease of cholesterol blood level in these patients during the observation period. One week after the injury cholesterol level was below normal values. The disturbances of cholesterol metabolism and free radical processes, blood loss and hemodynamic instability at early stages after injury were observed in patients with SCI. The indexes were different in survivors and in patients with fatal outcome [16]. At the same time in case of SCI the level of triglycerides exceeded the normal values and were two times lower than in patients with sepsis. The age of patients had significant effect on these changes of lipid metabolism in critical illness [14].

In case of preeclampsia in immediate postpartum period the concentration of TG is significantly higher than the age-related physiological norms, and all postpartum women experienced a moderate increase of total cholesterol concentration due to increased very low density lipoprotein (VLDL cholesterol) levels. A 10–11% decrease in high density lipoproteins (HDL cholesterol) blood level was observed in patients after caesarean section and in patients with moderate gestosis. Thus, increases in triglycerides and VLDL cholesterol level with reduced HDL cholesterol level occurred in sepsis, severe mechanic trauma and gestosis of moderate severity. The changes of TG and VLDL cholesterol levels in sepsis and preeclampsia occurred in the range of concentrations above the upper limit of the physiological norm. Positive dynamics of triglyceride level in sepsis correlated with favorable clinical outcome [14].

Preeclampsia and placental insufficiency is a multifactorial issue of obstetrics, anesthesiology and reanimatology. VLDL cholesterol level was significantly increased in patients with preeclampsia. The accumulation of fatty acids stimulates the synthesis of VLDL in liver, which is consistent with the data on elevated TG and VLDL cholesterol levels in blood in postpartum women with preeclampsia. The reason for TG and VLDL accumulation in blood within preeclampsia may be caused by elevated levels of cytokines, particularly TNF- $\alpha$ . Preeclampsia causes multiple organ failure, in which all the types of metabolism are impaired. Increased levels of cytokines can directly affect metabolic processes. TNF- $\alpha$  inhibits lipoproteinlipase and inhibits the VLDL destruction. The accumulation of cholesterol in gestosis of moderate severity can be caused by direct effects of TNF- $\alpha$ . Therefore, the increase of triglycerides and VLDL cholesterol blood levels occurring in the blood of pregnant women can be an indicator of possible preeclampsia. In case of eclampsia with fatal outcome 3–4 days after the delivery an increase of total cholesterol and HDL cholesterol concentrations (up to 30% in total cholesterol) was observed. There were certain changes in biochemical parameters within 3–4 days after birth in case of eclampsia and pre-eclampsia. The changes in lipid

ЛПОНП достоверно повышено. Накопление жирных кислот стимулирует синтез ЛПОНП в печени, повышение концентрации ЛПОНП и ТГ в крови, что согласуется с данными о повышенном содержании ТГ и ХС ЛПОНП в крови родильниц с преэклампсией. Причиной накопления ТГ и ЛПОНП в крови при гестозе может быть повышенный уровень цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ). Течение гестоза способствует возникновению полиорганной недостаточности, при которой изменяются все виды обмена. Рост уровня цитокинов, может непосредственно влиять на обменные процессы. TNF- $\alpha$  ингибирует липопротеинлипазу и тормозит распад ЛПОНП. Накопление ЛПОНП при гестозе средней тяжести может быть обусловлено непосредственным воздействием TNF- $\alpha$ . Поэтому регистрируемое в крови беременных стойкое повышение уровня ТГ и ХС ЛПОНП может служить признаком вероятности развития гестоза. В случае эклампсии с летальным исходом к 3–4-м суткам послеродового периода отмечается повышение концентрации общего ХС при одновременном росте концентрации ХС ЛПВП (до 30% в общем ХС). В течение 3–4 суток после родов как при эклампсии, так и при преэклампсии в плазме крови сохраняются характерные изменения биохимических показателей. Изменения липидного обмена указывает на крайнюю степень дезадаптации систем организма матери при попытке обеспечить потребности плода [17].

Анемия беременных сопровождается нарушением фосфолипидного спектра, увеличением содержания ХС и лизофосфатидов (ЛФ), изменениями в структуре липидтранспортной системы, обеспечивающей обновление билипидных компонентов мембран эритроцитов. На сроке беременности 32–34 недель в мембранах эритроцитов женщин, с осложненной анемией беременностью, увеличено процентное содержание лизофосфатидов и холестерина, а количество общих фосфолипидов и фосфатидилинозитолов снижено. Дисперсионный анализ показал, что степень влияния анемии на содержание общих фосфолипидов составила 11,1%, а на отношение фосфолипидов и холестерина – 23,9% [18].

Каждому периоду внутриутробного развития соответствует определенные закономерности синтеза липидов, которые используются как пластический материал для быстро растущих органов и тканей плода. Образование жировой ткани происходит за счет собственного синтеза липидов, т.к. их трансплацентарный переход от матери ограничен. Источником синтеза липидов у плода являются ацетаты, которые легко проникают через плаценту. Путем пиноцитоза или эндоцитоза осуществляется прохождение через плаценту липопротеинов низкой плотности, трансферринов, гор-

metabolism are indicative of extreme-degree maladjustment of mother body's systems when trying to meet the needs of the fetus [17].

Anaemia in pregnant women is accompanied by disturbances of the phospholipid spectra, an increase of cholesterol and lysophosphatides levels and certain changes in the structure of lipid-transport system, which provide the renewal of the components of red blood cells (RBC) membranes. At the gestational age of 32–34 weeks RBC of women with anemia show an increased of lysophosphatides and cholesterol levels; the level of common phospholipids and phosphatidylinositols is reduced. Analysis of variance showed that the degree of anemia affected total phospholipids content was 11.1%, and the ratio of phospholipids and cholesterol was 23.9% [18].

Each period of prenatal development is characterized by certain patterns of lipid synthesis, which are used as a kind of plastic material for the rapidly growing bodies and tissues of the fetus. The formation of adipose tissue occurs at the expense of own lipids synthesis, because their transplacental passage from mother's body is limited. The source of lipid synthesis in fetus are acetates, which can easily accross placenta. The passage of LDLs, transferrin, hormones through placenta occurs by pinocytosis or endocytosis. Membrane-bound enzymes, particularly alkaline phosphatase (AP) and its thermostable isoenzyme (TIAP) specific for the placental tissue play the major role in the transport of nutrients from mother to fetus. TIAP is produced by placenta beginning from the 7th week of gestation, and its level increases progressively by the end of pregnancy. TIAP is consider as a biomarker of placental insufficiency, ectopic pregnancy or malignant tumors [13, 19, 20].

Hepatocyte growth factor (HGF) is an activator of cytokines during embryogenesis. It regulates the concentration of hepatocytes and stromal elements. It is localized in syncytiotrophoblast of villi, villous populations of cytotrophoblasts and amnial epithelium of placenta [15]. Full peroxidation does not occur in the liver of the fetus perinatally. At the same time the fetus produces ketone bodies from acetate beginning from the early gestational ages, although the rate of their formation is very low, much lower than in neonates. The greatest part of cholesterol is synthesized in fetal liver, only 20% of cholesterol comes via placenta from the mother's body. The accumulation of cholesterol occurs in the period of myelination and increase of body weight. The concentration of blood lipids is affected by genetic factors, diet, endocrine regulation and features of utero-placental blood flow [20]. Surfactant synthesis begins at 20–22 weeks of gestation, The main production of surfactant occurs at 35–36 week of gestation. The main surface active component of surfactant is phosphatidylcholine that is synthesized in two ways:

монов. Мембраносвязанные ферменты плаценты, в частности, щелочная фосфатаза и ее термостабильный изофермент, специфичный для плацентарной ткани, играет ведущую роль в транспорте питательных веществ от матери к плоду. Ее продукция плацентой начинается с 7 недель гестации и прогрессивно увеличивается к концу беременности. Это фермент является маркером плацентарной недостаточности, эктопической беременности или злокачественных образований [13, 19, 20].

Фактор роста гепатоцитов (HGF-hepatocyte growth factor) в эмбриогенезе является активатором цитокинов, регулирует концентрацию гепатоцитов и стромальных элементов. Он локализован в синцитиотрофобласте ворсин, ворсинчатых популяций цитотрофобласта, амниальном эпителии плаценты [15]. Перинатально в печени плода не происходит полного окисления липидов. В то же время, с ранних сроков гестации плод продуцирует кетоновые тела из ацетата, хотя скорость их образования очень низкая, значительно меньше, чем у новорожденных. Основное количество холестерина синтезируется в печени плода, лишь 20% его поступает трансплацентарно от матери. Накопление холестерина происходит в период миелинизации и увеличения массы тела. На концентрацию липидов крови влияют генетические факторы, характер питания, эндокринная регуляция, особенности маточно-плацентарного кровотока [20].

Аntenатально синтез сурфактанта начинается в 20–22 недели, полноценная продукция сурфактанта возможна в 35–36 недель гестации. Основным поверхностно — активным компонентом сурфактанта является фотфатидилхолин, который синтезируется двумя путями:

1. До 32 недели внутриутробного развития метилированием фосфатидилэтаноламина с помощью метилтрансферазы.

2. В поздние сроки беременности и после рождения преобладает фосфохолинтрансферазный путь, более эффективный, представляющий основной путь синтеза фосфолипидов сурфактанта.

При рождении дисфункция легочного сурфактанта может быть связана с респираторным дистресс-синдромом, перинатальной гипоксией, врожденной пневмонией или неонатальной аспирацией мекония. Аспирация околоплодными водами, меконием являются тормозящими факторами активности эндогенного сурфактанта, при появлении их в альвеолярном пространстве происходит ингибирование сурфактанта, что влечет за собой повреждение легких и воспаление [21–23].

Гликофинголипиды входят в состав клеточных мембран головного мозга и других тканей организма, что чрезвычайно важно для новорожденных и детей раннего возраста. Нарушение синтеза гликофинголипидов вызывают изменения клеточной морфологии и функции, чем способствуют

1. Up to 32 weeks of fetal development it is synthesized by methylation of phosphatidylethanolamine using methyltransferase.

2. In late pregnancy and after the birth, phosphocholine way prevails that is more effective and represents the main route of synthesis of surfactant.

The dysfunction of pulmonary surfactant at birth may be associated with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), perinatal hypoxia, congenital pneumonia and neonatal aspiration of meconium. Aspiration of amniotic fluid and meconium are factors inhibiting the activity of endogenous surfactant; in case of their appearance in alveolar space the surfactant inhibition occurs causing lung damage and inflammation [21–23].

Glycosphingolipids are components of brain cellular membranes and other body tissues, which are indispensable for newborns and young children. Alterations of glycosphingolipids synthesis cause changes in cell morphology and functions, which result in diseases that adversely affect on child's development [24]. The surfactant deficiency is the main cause of NRDS in case of a premature birth [5, 7]. Antenatal factors that influence production of surfactants include low alveolar epithelium with signs of damage, deformation of the nuclei of epithelial cells, enlargement of alveoli, vacuolization of cytoplasm deformation of nuclei and cuboidal epithelium [25]. Postnatal process of surfactant synthesis in the alveoli of preterm infants depends on gestational age and child's condition at birth, including pH, carbohydrate metabolism, temperature and body perfusion. Hypoxemia, metabolic acidosis, hypoglycemia, lungs ischemia, especially in combination with hypotension and hypovolemia, suppress surfactant synthesis. The epithelial layer of lungs can be damaged by internatal microaspiration, the use of high concentrations of oxygen in inhaled mixture in case of ALV in «hard» mode, which all lead to further reduction of level surfactants [5, 7, 25, 26]. Lipid content is changed, and the most intensive accumulation of lipids occurs in late pregnancy and in early neonatal period. The latter is very important, because restructuration of all organs and systems including metabolism occurs at this time.

Postnatal biochemical adaptation consists of several stages:

- Initial reactions of adaptation to environmental factors associated with changes in the internal environment of body (the first 6 hours of postnatal life);
- Maximal activation of the metabolism (from 6 hours to 4 days);
- Catabolic phase (days 6–14);
- Activation of anabolic processes (from 2 weeks to 3 months).

These periods of adaptation phases are critical in a number of newborns. The total lipid content in a

возникновению заболеваний, неблагоприятно отражаются на развитии ребенка [24]. При рождении недоношенного ребенка основная причина развития респираторного дистресс-синдрома) РДСН — первичный дефицит сурфактанта [5, 7]. Антенатальные факторы, влияющие на продукцию сурфактанта: низкий альвеолярный эпителий с признаками повреждения, деформация ядра эпителиальных клеток, расширение альвеол, вакуолизация цитоплазмы деформация ядер и кубического эпителия [25]. Постнатально процесс синтеза сурфактанта в альвеолах у недоношенных новорожденных зависит не только от гестационного возраста, но и состояния ребенка при рождении: показателей рН, углеводного обмена, температуры тела и перфузии. При гипоксемии, метаболическом ацидозе, гипогликемии, ишемии легких, особенно в сочетании с гипотензией и гиповолемией, синтез сурфактанта подавляется. Эпителиальный слой легких может быть поврежден вследствие интранатальной микроаспирации, применения высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами, что приводит к дальнейшему снижению синтеза сурфактанта [5, 7, 25, 26].

Содержание липидов изменяется, наиболее интенсивное их накопление происходит в конце беременности и в раннем неонатальном периоде. Удельный вес жировой ткани у недоношенного новорожденного с массой тела 1500 грамм составляет 3% от массы тела, у доношенного ребенка с массой тела 3500 грамм — 16%. Недоношенные новорожденные в раннем неонатальном периоде, как при грудном, так и искусственном вскармливании испытывают дефицит липидов, что обусловлено высокими потребностями и низкими возможностями усвоения. Для первой недели постнатального периода характерны значительные изменения суточного содержания липидов крови. В то время, как постнатально триацилглицерины становятся источником энергии [20, 27]. В организме ребенка из ацетилкоэнзима А происходит эндогенный синтез холестерина, в крови он может находиться в свободном и связанном состояниях. У новорожденных уровень холестерина в 3—4 раза ниже, чем у взрослых, но, возможна, и гиперхолестеринемия, повышение его уровня до 2,6 ммоль/л [20]. Задержка внутриутробного развития, нарушение процессов постнатальной адаптации у новорожденных (дисфункция желудочно-кишечного тракта, угнетение центральной нервной системы) сопровождаются снижением общих липидов крови [28].

Ранний неонатальный период является наиболее важным, т. к. в это время происходит кардинальная перестройка всех органов и систем, в том числе и метаболизма.

Постнатальная биохимическая адаптация состоит из нескольких этапов:

newborn body is 8—16% of body weight. Premature neonates in early neonatal period on breast and bottle feeding are deficient of lipids due to high needs and low capacity of lipid absorption. The first week of postnatal period is characterized by marked variation of blood lipid level. Triacylglycerols are becoming the source of energy [20, 27]. Endogenous synthesis of cholesterol in child's body starts from acetyl coenzyme. It can be found in blood in free and bound states. Cholesterol level in newborns is 3—4 times lower, than in adults, but hypercholesterolemia up to 2.6 mmol/l is also possible [20].

The violation of intrauterine development and the processes of postnatal adaptation in newborns (dysfunction of the gastrointestinal tract, central nervous system depression) are accompanied by an increase of total blood lipid level [28]. After the birth structural changes of adipose tissue and its chemical composition occurs. The lipids of the newborn differ from mother's lipids. Saturated fatty acids prevail in newborns, and the synthesis of unsaturated acids is very low. Essential aminoacids must be provided by fat milk. Newborns are characterized by a specific lipid composition: the increase of high density lipids and decrease of low density lipids. The rearrangement of lipid synthesis occurs later [29]. During the first year of a child's life an increase of cholesterol level is observed, its total content is not higher than 4.2 mmol/l. In developed countries cholesterol level is increased in adolescents [13].

## Conclusion

Achievements in medicine resulted in a basic understanding of role of lipid metabolism in development of respiratory failure in patients of various ages. The identification of lipids, surfactant proteins are essential for maintaining of the structure and function of cell membranes and pulmonary surfactant. Numerous studies have provided the basis for the determining the structure and function of pulmonary surfactant, which is vital in maintaining alveolar homeostasis and which contributes to pathogenesis of various pulmonary disorders including infants and young children.

- Первичные реакции противодействия факторам внешней среды, изменения внутренней среды организма (первые 6 часов постнатальной жизни).
- Максимальная активация метаболизма (от 6 часов до 4-х суток).
- Катаболическая стадия (6—14 суток).
- Активация анаболических процессов (от 2 недель до 3 месяцев).

Периоды смены фаз адаптации у ряда новорожденных являются критическими.

Общее содержание жира в организме новорожденного составляет 8–16% от массы тела. После рождения изменяется структура жировой ткани и ее химический состав. Липиды новорожденного отличаются от липидов матери. У новорожденных преобладают насыщенные жирные кислоты, а синтез ненасыщенных кислот очень низкий. Потребность в эссенциальных кислотах должна обеспечиваться за счет жиров молока. Для новорожденных характерен определенный липидный состав: увеличено содержание липидов высокой плотности и снижено количество липидов низкой плотности. С возрастом происходит перестройка синтеза липидов [29]. В первый год жизни ребенка увеличивается концентрация холестерина в крови, общее его содержание не превышает 4,2 ммоль/л. В развитых странах у подростков концентрация холестерина растет в пубертатный период [13].

#### Литература

1. Хубутия М.Ш., Романов А.А., Курилова О.А., Тимербаев В.Х., Перакова Э.И., Поплавский И.В., Левицкая Н.Н., Гасанов А.М., Галайко С.В., Цурова Д.Х., Головинский С.В., Тарабарин Е.А. Раннее использование сурфактанта-БЛ при трансплантации легких. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 12–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-12>
2. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Пономарев Д.Н., Чернышевский А.М., Шилова А.Н. Есть ли антиаритмические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у кардиохирургических больных? *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 33–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-33-43>
3. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактантотерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>
4. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть 2). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 69–86. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>
5. Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. М.: Медицинская литература; 2011: 96.
6. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269–274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
7. Шабалов Н.П. Неонатология. т.1. М.: МЕДпресс-информ; 2007: 496.
8. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть 1). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 51–73. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779.2014.10.4.51-73>
9. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутритробное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ; 2006: 384.
10. Orgeig S., Daniels C.B., Johnston S.D., Sullivan L.C. The pattern of surfactant cholesterol during vertebrate evolution and development: does ontogeny recapitulate phylogeny? *Reprod. Fertil. Dev.* 2003; 15 (1–2): 55–73. <http://dx.doi.org/10.1071/RD02087>. PMID: 12729504
11. Левит А.Л., Лейдерман И.Н., Малкова О.Г., Нитенко С.П. Расстройство липидного обмена при тяжелом сепсисе: клиническое значение и новые методы коррекции. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 66–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-66>
12. Кузков В.В., Фот Е.В., Сметкин А.А., Комаров С.А., Киров М.Ю. Связь между концентрацией триглицеридов плазмы и тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 22–25. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-22>
13. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. 6-е изд. М.: БИНОМ; 2015: 408.
14. Щербакова Л.Н., Молчанова Л.В., Малахова С.В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (1): 36–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-36>
15. Малкова О.Г., Лейдерман И.Н., Левит А.Л. Изменение показателей липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 2: 23–26. PMID: 19514436

#### Заключение

Достижения в области медицины представили основное понимание роли липидного обмена в развитии дыхательной недостаточности у пациентов различного возраста. Идентификация липидов, поверхностно-активных белков являются крайне необходимыми для поддержания структуры и функции клеточных мембран, легочного сурфактанта. Многие исследования обеспечили основу для изучения структуры и функции легочного сурфактанта, который играет важнейшую роль в поддержании альвеолярного гомеостаза, патогенезе различных легочных расстройств, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста.

#### References

1. Khubutiya M.Sh., Romanov A.A., Kurilova O.A., Timerbaev V.Kh., Pevakova E.I., Poplavsky I.V., Levitskaya N.N., Gasanov A.M., Galaiko S.V., Turova D.Kh., Golovinsky S.V., Tarabarin E.A. Ranneye ispolzovanie surfaktanta-BL pri transplantatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early use of surfactant-BL after lung transplantation. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 12–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-12>. [In Russ.]
2. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Romanov A.B., Ponomarev D.N., Chernyavskaya A.M., Shilova A.N. Est li antiaritmicheskie efekty omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot u kardiohirurgicheskikh bolnykh? *Obshchaya Reanimatologiya*. [Are there the antiarrhythmic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardio-surgical patients? *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 33–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-33-43>. [In Russ.]
3. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Ingalyatsionnaya surfaktant-terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoy ventilatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>. [In Russ.]
4. Rozenberg O.A. Preparaty legochnogo surfaktanta pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh (chast 2). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (part 2). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 69–86. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>. [In Russ.]
5. Bauer R.R. Surfaktant v neonatologii. Profilaktika i lechenie respiratornogo distress-sindroma novorozhdennykh. [Surfactant in neonatology. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in newborn]. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2011: 96. [In Russ.]
6. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269–274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
7. Shabalov N.P. Neonatologiya. t.1. [Neonatology. v.1]. Moscow: MEDpress-inform; 2007: 496. [In Russ.]
8. Rozenberg O.A. Preparaty legochnogo surfaktanta pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh (chast 1). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (part 1). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 51–73. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779.2014.10.4.51-73>. [In Russ.]
9. Milovanov A.P., Savelyeva S.V. Vnutritrobnoe razvitie cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei. [Intrauterine human development. Guidelines for physicians]. Moscow: MDV; 2006: 384. [In Russ.]
10. Orgeig S., Daniels C.B., Johnston S.D., Sullivan L.C. The pattern of surfactant cholesterol during vertebrate evolution and development: does ontogeny recapitulate phylogeny? *Reprod. Fertil. Dev.* 2003; 15 (1–2): 55–73. <http://dx.doi.org/10.1071/RD02087>. PMID: 12729504
11. Levit A.L., Leiderman I.N., Malkova O.G., Nitenko S.P. Rasstroistva lipidnogo obmena pri tyazhelom sepsise: klinicheskoe znachenie i novye metody korrektsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid metabolic disturbances in severe sepsis: clinical significance and new methods of correction. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (4): 66–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-66>. [In Russ.]
12. Kuzkov V.V., Fot E.V., Smetkin A.A., Komarov S.A., Kirov M.Yu. Svyaz mezhdou kontsentratsiei triglytseridov plazmy i tyazhestyu ostrogo respi-

## Reviews

16. Мороз В.В., Решетняк В.И., Муравьева М.Ю., Жанатаев А.К., Марченко Ю.В., Дурнев А.Д. Обмен холестерина, ДНК-повреждения, апоптоз и некроз клеток в крови при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (1): 4–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-4>.
17. Мороз В.В., Щербаклова Л.Н., Назаров Б.Ф., Галушка С.В., Молчанова Л.В. Информативность биохимических показателей плазмы при гестозах. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-4>
18. Осочук С.С., Рандаренко И.Г., Яроцкая Н.Н., Иванова С.В. Влияние анемии на состав и физико-химические свойства мембран эритроцитов беременных женщин. *Клин. лаб. диагностика*. 2013; 6: 20–23. PMID: 24340943
19. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
20. Данилова Л.А. (ред.). Возрастная биохимия. Учебное пособие. СПб.: СОТИС; 2007: 152.
21. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика, лечение. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>
22. Hegde S.V., Greenberg B. Newborn respiratory distress: airway abnormalities. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2015; 36 (2): 138–145. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2015.01.005>. PMID: 26001943
23. Lindenskov P.H., Castellheim A., Saugstad O.D., Mollnes T.E. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015; 107 (3): 225–230. PMID: 25721501
24. Zhang X., Kiechle F.L. Review: Glycosphingolipids in health and disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34 (1): 3–13. PMID: 15038664
25. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелица С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 126.
26. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
27. Favrais G., Tourneux P., Lopez E., Durrmeyer X., Gascoïn G., Ramful D., Zana-Taïeb E., Baud O. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014; 106 (3): 163–172. <http://dx.doi.org/10.1159/0003634-92>. PMID: 25012048
28. Попова А.С., Крупицкая Л.И., Цейликман В.Э., Рябинин В.Е., Синицкий А.И., Деев Р.В. Состояние энергетического обмена у новорожденных в норме и при развитии нарушений адаптации в раннем постнатальном периоде. *Клин. лаб. диагностика*. 2013; 1: 22–24. PMID: 23807989
29. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Бокуть С.Б. Биохимия филогенеза и онтогенеза. Минск: ИНФРА-М; 2012: 288.
30. ratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The relationship between the plasma triglyceride concentration and the severity of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 22–25. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-22>. [In Russ.]
31. Marshall V.J. *Klinicheskaya biokhimiya*. 6-e izd. [Clinical biochemistry. 6th ed.]. Moscow: BINOM; 2015: 408. [In Russ.]
32. Shcherbakova L.N., Molchanova L.V., Malakhova S.V. Dislipidemiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh razlichnoi etiologii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Dyslipidemia in critical conditions of various etiology. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (1): 36–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-36>. [In Russ.]
33. Malkova O.G., Leiderman I.N., Levit A.L. Izmenenie pokazatelei lipidnogo obmena u bolnykh s tyazhelym sepsisom. [Changes in lipid metabolic parameters in patients with severe sepsis]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2009; 2: 23–26. PMID: 19514436. [In Russ.]
34. Moroz V.V., Reshetnyak V.I., Muravyeva M.Yu., Zhanataev A.K., Marchenkov Yu.V., Durnev A.D. Obmen kholesterina, DNK-povrezhdeniya, apoptoz i nekroz kletok v krovi pri tyazheloi sochetannoi travme. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Cholesterol exchange, DNA damages, apoptosis and necrosis of blood cells in severe concomitant injury. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (1): 4–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-4>. [In Russ.]
35. Moroz V.V., Shcherbakova L.N., Nazarov B.F., Galushka S.V., Molchanova L.V. Informativnost biokhimicheskikh pokazatelei plazmy pri gestozakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Information value of biochemical plasma parameters in gestosis. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-4>. [In Russ.]
36. Osouchuk S.S., Randarenko I.G., Yarotskaya N.N., Ivanova S.V. Vliyaniye anemii na sostav i fiziko-khimicheskie svoystva membran eritrotsitov beremennykh zhenshchin. [The impact of anemia on content and physical chemical characteristics of membranes of erythrocytes in pregnant women]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 6: 20–23. PMID: 24340943. [In Russ.]
37. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
38. Danilova L.A. (red.). *Vozrastnaya biokhimiya*. Uchebnoye posobie. [Age biochemistry. Textbook]. Sankt-Peterburg: SOTIS; 2007: 152. [In Russ.]
39. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh: rannaya diagnostika, profilaktika, lechenie. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Neonatal respiratory distress syndrome: early diagnosis, prevention, and treatment. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>. [In Russ.]
40. Hegde S.V., Greenberg B. Newborn respiratory distress: airway abnormalities. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2015; 36 (2): 138–145. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2015.01.005>. PMID: 26001943
41. Lindenskov P.H., Castellheim A., Saugstad O.D., Mollnes T.E. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015; 107 (3): 225–230. PMID: 25721501
42. Zhang X., Kiechle F.L. Review: Glycosphingolipids in health and disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34 (1): 3–13. PMID: 15038664
43. Moroz V.V., Golubev A.M., Perepelitsa S.A. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh. Patogenez, diagnostika, klinika, lechenie. [Neonatal respiratory distress syndrome. Pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 126. [In Russ.]
44. Volodin N.N. (red.). *Neonatologiya*. Natsionalnoye rukovodstvo. [Neonatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [In Russ.]
45. Favrais G., Tourneux P., Lopez E., Durrmeyer X., Gascoïn G., Ramful D., Zana-Taïeb E., Baud O. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014; 106 (3): 163–172. <http://dx.doi.org/10.1159/0003634-92>. PMID: 25012048
46. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Tselikman V.E., Ryabinin V.E., Sinitsky A.I., Deyev R.V. Sostoyaniye energeticheskogo obmena u novorozhdennykh v norme i pri razvitiy narushenii adaptatsii v rannem postnatalnom periode. [The energetic metabolism in newborns in normal conditions and under development of disorders of adaptation in early postnatal period]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 1: 22–24. PMID: 23807989. [In Russ.]
47. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Bokut S.B. Biokhimiya filogeneza i ontogeneza. [Biochemistry of phylogeny and ontogeny]. Minsk: INFRA-M; 2012: 288. [In Russ.]

Поступила 14.05.15

Submitted 14.05.15

**Лауреату Государственной премии СССР и премии Совета Министров СССР,  
Заслуженному деятелю науки РСФСР, академику РАН, профессору  
АРМЕНИ АРТАВАЗДОВИЧУ БУНЯТЯНУ 85 ЛЕТ**

А. А. Бунятян родился 30 сентября 1930 г. в Ереване. В 1954 г. окончил 2-й Московский государственный медицинский институт. С 1954 по 1957 г. учился в клинической ординатуре, а с 1957 по 1959 г. — в аспирантуре при кафедре общей хирургии 2-го МГМИ, в 1959 г. защитил кандидатскую диссертацию. В 1960 г. А. А. Бунятян начинает работать врачом-анестезиологом в лаборатории анестезиологии при кафедре госпитальной хирургии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. в должности младшего научного сотрудника. Последующие годы были посвящены разработке методов кардиоанестезиологии в лаборатории искусственного кровообращения, где старший научный сотрудник А. А. Бунятян участвовал в проведении первых операций на открытом сердце.

В 1965 г. А. А. Бунятян защитил докторскую диссертацию «Гипотермическая перфузия и анестезия в хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца» и возглавил отдел анестезиологии РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, которым руководит и сегодня.

В 1968 г. ему присвоено ученое звание профессора, а в 1981 г. — звание Заслуженного деятеля науки РСФСР, в 1983 г. он стал Лауреатом премии Совета Министров СССР, а в 1988 г. — Лауреатом Государственной премии СССР. В 1995 г. профессор А. А. Бунятян избран действительным членом Российской академии медицинских наук. В течение 26 лет А. А. Бунятян был главным анестезиологом Минздрава СССР и сыграл огромную роль в становлении и развитии специальности «анестезиология-реаниматология» и анестезиолого-реанимационной службы страны.

А. А. Бунятян инициировал, разработал и внедрил в клиническую практику новые направления, методы в анестезиологии, повышающие качество и безопасность анестезиологического обеспечения в различных областях реконструктивной, пластической и трансплантационной хирургии. Сферой научных разработок А. А. Бунятяна стали кардиоанестезиология и анестезия при сосудистых операциях, анестезиологическое обеспечение трансплантации почки, сердца, печени, хирургии легких и органов средостения, операций с использованием микрохирургической техники, эндоскопической и рентгеноэндоваскулярной хирургии.

Более 300 научных докладов и несколько сотен научно-публицистических выступлений академика РАН А. А. Бунятяна сыграли огромную роль в создании высокого имиджа и престижа анестезиологии-реаниматологии в России и за рубе-



жом. Труды академика РАМН А. А. Бунятяна и его сотрудников по развитию современных методик анестезии, серия фундаментальных исследований по влиянию различных ингаляционных анестетиков на организм, создание и внедрение в клиническую практику оригинальных отечественных электронно-вычислительных систем с программным обеспечением и целый ряд других исследований получили высокую оценку не только в стране, но и за рубежом. Во многих случаях эти работы явились научной основой синтеза, а затем промышленного выпуска многих новых фармакологических средств для анестезиологии-реаниматологии. Благодаря усилиям и исследованиям А. А. Бунятяна и его школы анестезиология-реаниматология из области эмпирической перешла в область точного знания и точных наук — математики, физики, электроники, прошла путь от аппарата Короткова до телемедицины, стала наукой, основанной на высокоточной информации о состоянии и управлении функциями органов и систем в процессе операции, анестезии и интенсивной терапии критических состояний. Им поставлена во главу угла проблема безопасности пациента во время операции и анестезии.

Неоценим вклад академика РАМН А. А. Бунятяна в подготовку высококвалифицированных кадров. Под его руководством защищено 15 докторских и 78 кандидатских диссертаций. Его ученики возглавляют отделения и кафедры в ряде научных, лечебных и учебных учреждений России и ближнего зарубежья. Как заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова он стал инициа-

тором и автором продленной последиplomной профессиональной первичной специализации, полностью соответствующей требованиям Европейской академии анестезиологии.

Академик РАН А. А. Бунятян — автор 13 монографий, руководств и учебников, которые стали настольными книгами нескольких поколений отечественных и зарубежных анестезиологов и реаниматологов, а также справочников по анестезиологии-реаниматологии. Его перу принадлежат около 500 научных трудов, которые всегда отличали и отличают актуальность, новизна творческого подхода и огромное прикладное значение.

Академик РАН А. А. Бунятян является Вице-Президентом Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, академиком Европейской академии анестезиологии, действительным членом Королевского колледжа анестезиологов Англии, действительным членом факультета анестезиологии Королевского колледжа Ирландии, членом-корреспондентом Общества по лечению критических состояний США, почетным членом научных обществ анестезиологов Болгарии, Венгрии, Румынии, Польши, Чехословакии, Югославии, Колумбии, Кубы, Финляндии, Московского филиала

Европейской Академии образования в анестезиологии (СЕЕА). С апреля 1999 г. он является главным редактором российского журнала «Анестезиология и реаниматология», членом редколлегии журналов «Общая реаниматология» (Россия), «Кардиоторакик энд васкуляр анестезия» (США), «Анестезиологи унд Интенсивмедицин» (Германия), «Анестезие унд Реаниматон» (Германия).

За существенный вклад в развитие медицины академик РАН А. А. Бунятян награжден правительственными наградами: орденами Трудового Красного Знамени, Дружбы, Орденом почета, медалями «За доблестный труд», «Ветеран труда» и многими другими знаками отличия.

*Коллектив редакционной коллегии журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляет академика РАН А. А. Бунятяна со славным Юбилеем — 85-летием со дня рождения и желает ему — блестящему ученому, организатору, педагогу и отзывчивому человеку крепкого здоровья, активного долголетия и дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки.*

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

## 50 лет реаниматологически-анестезиологическому отделению Свердловской областной клинической больницы

История одного из старейших лечебных учреждений на Урале начиналась более 200-х лет назад с горнозаводского госпиталя на 30 коек. Император Александр I, посетив в 1824 г. госпиталь, сказал: «Все здесь отлично устроено...». А с марта 1910 года в земской больнице Красноуфимского уезда нынешней Свердловской области доктором Э. М. Сенкевичем было начато применение гедонал-хлороформного наркоза. Развитие и становление службы анестезиологии-реаниматологии в Свердловской области неразрывно связано с областной больницей. В 1956 г. проведение наркозов приказом по больнице было вменено в обязанности дежурных терапевтов. В 1958 г. приказ главного врача обязал хирургов освоить аппараты для проведения эфирно-кислородного наркоза. И, наконец, в 1965 г. было организовано анестезиологическое отделение на базе хирургического отделения. Первым заведующим отделением была Надежда Игнатьевна Буренкова, хирург, участник Великой Отечественной войны. За год работы было проведено 818 масочных эфирно-кислородных и 369 интубационных наркозов, 22 спинальные анестезии. В 1970 г. была открыта палата интенсивной терапии на 8 коек. В этот период в отделении было 5 врачей и 7 фельдшеров. Отделение получило новую наркозно-дыхательную и следящую аппаратуру: «Наркон-П», «Автонаркон», «РО-2», электрокардиоскоп «ВЭКС-1», электрокардиографы, дефибрилляторы, 4-х канальный электроэнцефалограф, индикатор стадий наркоза «ИСН-1». Осваивалась реовазография и кинезокардиография. Проводились исследования функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

В разные годы отделением заведовали Б. Д. Зислин, Л. И. Лебедев, Г. И. Архипенко, А. А. Попов. С 1991 г. отделением заведует д.м.н., профессор А. Л. Левит, заслуженный врач РФ.

Сегодня реаниматологически-анестезиологическое отделение (РАО) Свердловской областной клинической больницы — крупнейшее на Урале и одно из самых крупных в стране. Оно является организационно-методическим и лечебным центром реаниматологически-анестезиологической службы Свердловской области, основной базой для тяжелых пациентов. Благодаря программе «Интенсивная терапия», идеологом и инициатором введения которой на территории

Свердловской области являлся А. Л. Левит, количество пролеченных пациентов в реаниматологических отделениях области увеличилось с 30000 в 2000 г. до 90000 в 2014 г. При этом реанимационная летальность снизилась с 14,2 до 8,2%.

РАОе Свердловской областной клинической больницы, которая сейчас насчитывает 1100 коек, состоит из пяти реанимационных блоков (58 коек): общей реаниматологии, сердечно-сосудистой, гнойно-септической, нейрореаниматологии, детской кардиореаниматологии. В состав отделения входят лаборатория искусственного кровообращения и гипотермической защиты, лаборатория клинической гемостазиологии и лаборатория нутритивной поддержки. В отделении работает 49 врачей и 109 сестер. Ежегодно через РАО проходит около 8 тысяч больных, реанимационная летальность многие годы сохраняется на уровне 4,1–4,3%. Проводится более 20 тысяч анестезиологических пособий в год, включая операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, операции по трансплантации сердца, печени, почек. В детской кардиохирургии постоянно увеличивается количество больных, а летальность снизилась с 6,3% в 2010 г. до 3,3% в 2014 г.

В РАО проводится большая научная работа, которая активизировалась в последние 15 лет. За эти годы было защищено 3 докторских и 11 кандидатских диссертаций. Сотрудниками отделения было опубликовано более 400 научных работ, сделано более 100 докладов на региональных, российских и международных конференциях. При участии врачей РАО было подготовлено и издано 9 монографий, 10 национальных клинических руководств, 15 методических и учебных пособий, получено 9 патентов на изобретения. Отделение является учебной базой кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета.

Сотрудники РАО неоднократно были победителями конкурса «Медицинский Олимп», а заведующий отделением удостоен звания «Лучший врач анестезиолог-реаниматолог России 2012 года».

*Редакция журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляет коллектив РАО со славным юбилеем — 50-летием со дня создания, желает всем сотрудникам здоровья, успехов и плодотворной деятельности на благо отечественной медицины.*

**Светлая память**  
**ЕВТУШЕНКО Александр Яковлевич**

19 июля 2015 г. ушел из жизни известный ученый, исследователь, доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАЕН, член Польской Академии Медицины, Заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры патофизиологии и Президент Кемеровской государственной медицинской академии, почетный гражданин Кемеровской области Евтушенко Александр Яковлевич.

Александр Яковлевич родился в г. Колпашево Томской области 30 декабря 1940 года. В 1963 г. закончил лечебный факультет Кемеровского государственного медицинского института, в 1966 — аспирантуру при кафедре патофизиологии. Работал ассистентом этой кафедры, с 1969 г. доцентом, с 1975 г. стал ее заведующим. Звание профессора получил в 1991 году. В течение 5 лет (с 1985 по 1990 гг.) заведование кафедрой сочетал с работой декана лечебного факультета. С июня 1991 г. по 2007 г. являлся ректором Кемеровского медицинского института (академии), а с 2007 был избран президентом КемГМА.

Вся научная деятельность А. Я. Евтушенко посвящена патофизиологии терминальных и посттерминальных (постреанимационных) состояний. Кандидатскую диссертацию «Вопросы реанимации и капиллярное кровообращение в печени» он защитил в 1967 г., докторскую «Общие закономерности восстановления и механизмы нарушений кровообращения в постреанимационном периоде» — в 1990 г.

А. Я. Евтушенко подготовил 4 доктора и 14 кандидатов наук, опубликовал свыше 190 научных работ. Александр Яковлевич являлся главным редактором журнала «Медицина в Кузбассе», членом редакционных советов журналов «Общая реаниматология», «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Сибирский медицинский журнал» и «Политравма», членом Республиканской проблемной комиссии РАМН «Экстремальные и терминальные состояния».

Трудовая и научная деятельность А. Я. Евтушенко отмечена наградами: заслуженный работник высшей школы, Золотой медалью Польской академии медицины им. А. Швейцера, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», орденом «Почета», почетными знаками РАЕН «За заслуги в развитии науки и экономики», «За пользу Оте-



честву» и им. В. Н. Татищева, медалями академика В. А. Неговского, Европейской академии естественных наук «За особый вклад в медицину Критических состояний» (Германия), «За особый вклад в развитие Кузбасса трех степени», орденом «Доблесть Кузбасса».

Светлая память и безмерное уважение к талантливому ученому, лектору, педагогу руководителю и интересному человеку А. Я. Евтушенко навсегда сохранятся в сердцах и памяти его близких, коллег, учеников и всех кому на жизненном пути посчастливилось с ним работать и общаться.

*Коллектив редакции журнала «Общая реаниматология» и коллектив кафедры патофизиологии Кемеровской государственной медицинской академии глубоко скорбят в связи с кончиной профессора и прекрасного человека — Александра Яковлевича Евтушенко и выражают искреннее соболезнование его родным, близким и коллегам. Светлый образ Александра Яковлевича навсегда останется в нашей памяти и в сердцах.*

## 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](http://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](mailto:journal_or@mail.ru); [www.reanimatology.com](http://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;

## Instructions for the author

- 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](http://www.reanimatology.com); или электронная почта редакции журнала: [journal\\_or@mail.ru](mailto: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, 25 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 стандартам PRISMA (подробнее на сайте [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com))

*Требования к структурным разделам статей см. на сайте [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com).*

На стр. 5 и стр. 41 журнала № 4 в заглавии статьи обнаружена опечатка. Следует читать: «ГЕМОКОАГУЛЯЦИЯ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ».

# ЦИТОФЛАВИН®

Токсикология

**Гармоничная  
нейропротективная  
композиция**

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



Рег. № Р-003135/01 от 21.11.2008 Реклама

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

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



Интеллект на защите  
здоровья

**polysan**

# Дексалгин®

Декскетопрофен



## Скорая помощь при острой боли<sup>1</sup>



Быстрое  
начало  
действия<sup>1</sup>

Выраженный  
обезболивающий  
эффект<sup>2</sup>

Хороший  
профиль  
безопасности<sup>3</sup>

### Показания к применению:

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



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

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

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

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

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**