



www.reanimatology.com

www.niiorramn.ru

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 12

Volume 12

№ 1

Москва
Moscow
2016

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

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

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

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



novalung®

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

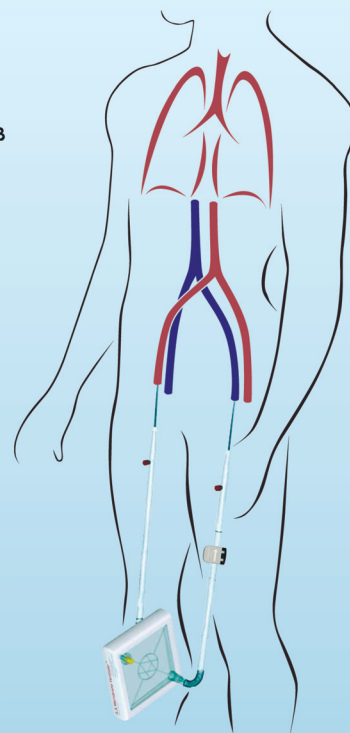
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

iLA позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя CO_2 из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение **системы iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Объем заполнения системы составляет 250 мл.
 Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

ЗАО «ШАГ»
 119002, г. Москва,
 Карманицкий пер., д. 9
 Арбат Бизнес Центр, офис 501А
 т. +7 (495) 956-13-09,
 ф. +7 (495) 956-13-10

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Академик РАН, профессор

Г. А. РЯБОВ

Главный научный сотрудник

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

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 Keck, США*

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

*Заместитель главного врача по медицинской части
Городской клинической больницы
№ 68 Департамента здравоохранения города Москвы*

Профессор **И. А. КОЗЛОВ**

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

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

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

Профессор **П. КОХАНЕК**

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

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF

V. V. Moroz,

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

G. A. Ryabov,

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

A. M. Golubev,

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

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

L. BOSSAERT, MD, Professor, Department of Intensive

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

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

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

M. A. VYZHIGINA, MD, PhD, DSc, Professor,
*Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)*

O. A. DOLINA, MD, PhD, DSc, Professor,
*Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)*

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

N. A. KARPUN, MD, PhD, DSc,
*Vice-Chairman in Anesthesiology,
the 68th Moscow City Hospital
(Moscow, Russia)*

I. A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor,
*Head, the Research managing Section,
V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology (Moscow, Russia)*

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

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

Профессор **Ф. Д. ЛАМБ**
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 научного 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. Vladimirovsky 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 **Г. А. ГОРОДНИК**
Зав. кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии
и медицины неотложных состояний Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького, зав. отделением
нейрохирургической интенсивной терапии
Донецкого клинического территориального
медицинского объединения (Донецк)
- 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 **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 **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. М. САБИРОВ**
Ректор Ташкентского института
усовершенствования врачей, зав. кафедрой
«Анестезиологии и реаниматологии» ТашиУВ,
Главный анестезиолог реаниматолог министерства
здравоохранения Республики Узбекистан,
Председатель Ассоциации анестезиологов
и реаниматологов Республики Узбекистан

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)
- G. A. GORODNIK**, DSc, Professor,
Head, Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Critical Care Medicine,
M. Gorky Donetsk National Medical University;
Head, Department of Neurosurgical Intensive Care, Donetsk
Territorial Medical Association
- 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)
- 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. ZABOLOTSKIY**, 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)
- 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. M. SABIROV**, DSc, Professor, Rector of Tashkent Institute
of Postgraduate Medical Education (TIPME),
Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care TIPME,
Chief of Anesthesiology and Intensive Care of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan,
Chairman of the Association Anesthesiologists
and Intensive Care of the Republic of Uzbekistan

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

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

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

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

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

Технический секретарь Н. В. Голубева

Учредитель и издатель журнала
«Общая реаниматология»
© Фонд «Медицина критических состояний»

Адрес редакции:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел./факс: +7-495-694-17-73; +7-495-694-27-08,
+7-495-694-65-05.
E-mail: journal_or@mail.ru.
Отдел рекламы:
Тел./факс: +7-495-694-65-05; +7-495-650-25-20.
E-mail: 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 (print); ISSN 2411-7110 (online).
Установочный тираж 3000 экз.
Отпечатано в типографии:
ООО «Advanced Solutions»
119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1.
E-mail: om@aov.ru

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»:

- включен в реферативные и справочные издания:
SCOPUS (с 2015 года),
Index Copernicus International PLC,
Каталог периодических изданий Ульрих,
Реферативный журнал ВИНТИ (ВИНТИ РАН),
Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ)
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендуется публикация основ-
ных результатов диссертаций на соискание ученой степе-
ни доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,845
- публикует рукописи бесплатно

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

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

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

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

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

Technical Secretary: N. V. Golubeva

The founder and publisher of the journal
«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)
© «Emergency Medicine» Fund

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

Advertising Department
Tel./fax: +7-495-694-65-05; +7-495-650-25-20.
E-mail: 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 (print);
ISSN 2411-7110 (online).
Circulation — 3000 copies.
Printed in printing house:
Ltd. «Advanced Solutions»
19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia
E-mail: om@aov.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal:

- It is indexed and abstracted in:
SCOPUS (Sinse 2015),
Index Copernicus International PLC,
Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal,
Russian Institute for Scientific and Technical
Information (VINITI RAS),
Russian Science Citation Index (RSCI)
- **It is included in the Supreme Certifying Commission**
List of Russian periodical and research issues in which
the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc)
are recommended
- Two-year Impact Factor 1,845 (Russian Science Citation
Index)
- Manuscripts are published free-of-charge

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Аврущенко М. Ш., Острова И. В.
Значение основного фактора роста
фибробластов (bFGF) в развитии
постреанимационных изменений популяции
клеток Пуркинье мозжечка

*Ершов А. В., Долгих В. Т., Корпачева О. В.,
Русаков В. В., Таран Н. И., Гриценко Н. С.*
Патогенетические факторы кардиодепрессии
при остром деструктивном панкреатите

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

*Орлов Ю. П., Иванов А. В.,
Долгих В. Т., Говорова Н. В., Лукач В. Н.*
Свободно-радикальное окисление,
индуцированное расстройством обмена железа
при переломах бедра и костей таза.
Возможный путь коррекции

*Смолина С. П., Петрова М. М.,
Шаробаро В. И., Николаев С. В., Бобринская И. Г.*
Оксидативный дистресс
в патогенезе алкогольной болезни печени
и пути его коррекции

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Перепелица С. А.
Ранняя постнатальная адаптация
новорожденного от матери
с сахарным диабетом 1-го типа

ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

*Захарова А. Е., Спиридонова Е. А.,
Плавунин Н. Ф., Авдеева Е. Д.,
Никифоров Ю. В., Лагутин М. Б.*
Анализ факторов риска неблагоприятного
прогноза течения острейшего
периода инфаркта миокарда

СОБЫТИЯ

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

ЮБИЛЕИ

Профессору А. П. Зильберу 85 лет
Профессору А. М. Голубеву 75 лет
Юбилей профессора И. Г. Бобринской
Профессору Д. М. Сабирову 70 лет

Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2015 год

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS

6 *Avrushchenko M. Sh., Ostrova I. V.*
Significance of Basic Fibroblast
Growth Factor (bFGF) in the Development
of Postresuscitation Changes in Population
of Cerebellar Purkinje Cells

16 *Ershov A. V., Dolgikh V. T., Korpacheva O. V.,
Rusakov V. V., Taran N. I., Gritsenko N. S.*
Pathogenesis of Cardiac Depression in Acute
Destructive Pancreatitis

**METABOLIC DISORDERS
IN CRITICAL STATES
AND THEIR CORRECTION**

26 *Orlov Y. P., Ivanov A. V.,
Dolgih V. T., Govorova N. V., Lukach V. N.*
Free Radical Oxidation Inducted
by Iron Metabolism Disorders
in Femoral and Pelvic Fractures
and Potential for Its Correction

35 *Smolina S. P., Petrova M. M.,
Sharobaro V. I., Nikolaev S. V., Bobrinskaya I. G.*
Oxidative Distress
in Pathogenesis of Alcoholic Liver
and Its Correction

CLINICAL OBSERVATION

43 *Perepelitsa S. A.*
Early Postnatal Adaptation
of a Newborn from a Mother with Type 1
Diabetes Mellitus

PREHOSPITAL STAGE

50 *Zakharova A. E., Spiridonova E. A.,
Plavunov N. F., Nikiforov Yu. V.,
Avdeeva E. D., Lagutin M. B.*
The Analysis of the Risk Factors
of Adverse Prognosis of Myocardial Infarction
in the Acute Period

EVENTS

61 17th All-Russian Scientific Conference
with International Participation
on Life Support for Critical States

ANNIVERSARIES

65 Professor A. P. Zilber is 85 Years Old
68 Professor A. M. Golubev is 75 Years Old
70 Anniversary of Professor I. G. Bobrinskaya
71 Professor D. M. Sabirov is 70 Years Old

73 Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2015

75 Instructions for the Author

ЗНАЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (bFGF) В РАЗВИТИИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА

М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова

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

Significance of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in The Development of Postresuscitation Changes in Population of Cerebellar Purkinje Cells

M. Sh. Avrushchenko, I. V. Ostrova

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

Цель: исследовать взаимосвязь постреанимационных сдвигов уровня экспрессии bFGF с развитием морфологических изменений нейронов в высокочувствительной к гипоксии популяции клеток Пуркинье мозжечка.

Материалы и методы. У белых половозрелых крыс-самцов вызывали 10-минутную остановку системного кровообращения путем пережатия сосудистого пучка сердца. На разных сроках постреанимационного периода исследовали состояние популяции клеток Пуркинье мозжечка. При гистологическом анализе на препаратах, окрашенных крезиловым фиолетовым по Нисслию, определяли общее число клеток Пуркинье на 1 мм длины их слоя, а также число нормальных и морфологически измененных нейронов. При иммуногистохимическом анализе определяли число bFGF-положительных (слабо- и сильноокрашенных) и bFGF-отрицательных клеток Пуркинье на 1 мм длины их слоя.

Результаты. Определена динамика развития процесса гибели нейронов и выявлены изменения уровня экспрессии bFGF в популяции клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде. Через 1 сутки после реанимации уровень экспрессии bFGF в исследованной нейрональной популяции значительно возрос. На этом этапе гибели нейронов не происходило. В дальнейшем (4 сутки) уровень экспрессии bFGF снижался. При этом уменьшалась общая плотность популяции, что свидетельствовало о гибели нейронов. Анализ данных иммуногистохимического исследования позволил установить, что гибели подвергались bFGF-отрицательные клетки. На более поздних этапах постреанимационного процесса (7-е и 14-е сутки) уровень экспрессии bFGF снова возрастал. При этом углубления и/или усиления патологических изменений в исследованной нейрональной популяции не происходило.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ишемия-реперфузия существенно влияет на уровень экспрессии bFGF, вызывая его активацию в популяции клеток Пуркинье. Первоначальный подъем уровня экспрессии белка bFGF в нейрональной популяции позволяет предупредить развитие процесса гибели нервных клеток. Последующее уменьшение экспрессии bFGF сопровождается выпадением (гибелью) нейронов. Способность к выработке bFGF является важным фактором, влияющим на устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Использование bFGF представляется весьма перспективным для разработки альтернативных терапевтических стратегий при профилактике и лечении постгипоксических энцефалопатий.

Ключевые слова: bFGF; постреанимационный период; гибель нейронов; клетки Пуркинье мозжечка; иммуногистохимия; морфометрический анализ

Objective: to evaluate the relationship of postresuscitation changes in the level of bFGF protein expression and morphological patterns of the cerebellar Purkinje cells.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina Ostrova
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Materials and methods. Albino adult male rats were subjected to 10 minutes of systemic circulatory arrest caused by cardiac vascular fascicle ligation. The status of a hypoxia-sensitive neuronal population of cerebellar Purkinje cells were investigated in different postresuscitation periods. Total numbers of Purkinje cells per mm of their layer length were estimated by a histological analysis of the specimens stained with cresyl violet after the Nissl procedure. An immunocytochemical analysis was performed to determine the number of bFGF-positive (weakly and strongly stained) and GDNF-negative neurons per mm of their layer length and the total population density.

Results. Dynamics of the process of neuronal death and changes of bFGF expression level in the population of the Purkinje cells were determined postresuscitation. Next day after the resuscitation the level of expression of bFGF in the neuronal population significantly increased. At the same time point, the neuronal death did not occur. However, on day 4 the level of bFGF expression decreased and overall density of the population declined. Immunohistochemical study revealed that bFGF-negative cells undergone death. In the later stages of the process postresuscitation (days 7 and 14) the bFGF expression level increased again. At the same time deepening and/or enhancing of the pathological changes in the neuronal population were not observed.

Conclusion. The data indicate that ischemia-reperfusion significantly affect the expression of bFGF protein, inducing its elevation within the Purkinje cell population of resuscitated animals. The initial rise in the level of bFGF protein within the neuronal population might prevent the development of a nerve cell death process. The subsequent reduction in the bFGF level is accompanied by the neuronal loss. Therefore, the ability to produce bFGF is an important factor affecting the resistance of neurons to postresuscitation damage. Moreover, the bFGF is considered as promising candidate molecule for developing alternative therapeutic strategies to prevent and/or treatment posthypoxic encephalopathies.

Key words: bFGF; postresuscitation period; neuronal death; cerebellar Purkinje cells; immunohistochemistry; morphometric analysis

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-6-15

Введение

Установлена тесная взаимосвязь между восстановлением функции мозга в постреанимационном периоде и выраженностью изменений, происходящих на уровне нейрональных популяций [1, 2]. Исследование этих процессов имеет важное значение для выявления причин и механизмов развития постгипоксических энцефалопатий, а также для разработки новых подходов к их профилактике и коррекции.

Существенную роль в выживании нейронов при различных патологических воздействиях играет основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2). Этот полипептид является одним из наиболее изученных факторов роста и характеризуется широким спектром действия на клетки разных типов, в т. ч. нейроны, астроциты, фибробласты, эндотелиоциты, клетки мышц и эндокринных органов. bFGF экспрессируется в разных структурах головного мозга [3]. Он участвует в обеспечении дифференцировки нейронов в период онтогенеза и в поддержании их пластичности во взрослом организме [3, 4], а также в процессах обучения и памяти [5]. На различных моделях изолированной ишемии мозга был выявлен нейропротективный эффект применения bFGF [6, 7]. Установлена способность bFGF к защите нейронов и ускорению неврологического восстановления при его использовании в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [6, 8, 9], болезни Паркинсона [10], а также при повреждении спинного мозга и периферических нервов [11–13]. Увеличение экспрессии мРНК bFGF и продук-

Introduction

There is a close relationship between the restoration of brain functions in the postoperative period and severity of changes at the neuronal populations level [1, 2]. Investigation of these processes is essential for clarification of mechanisms of posthypoxic encephalopathies and developing new approaches to their prevention and correction.

An essential role in the neuronal survival in various pathological effects belongs to basic fibroblast growth factor (bFGF or FGF2). This protein is one of the most studied growth factors and differentially affects different cell types, including neurons, astrocytes, fibroblasts, endothelial cells, muscle cells, and the endocrine organs ones. bFGF is expressed in different brain regions [3]. It provides neuronal differentiation during ontogeny and plasticity of neurons in adults [3, 4], and is involved in the processes of learning and memory [5]. bFGF exhibited strong neuroprotective effect in different models of cerebral ischemia [6, 7]. bFGF was demonstrated to protect neurons and accelerate the neurological recovery in Alzheimer's disease [6, 8, 9], Parkinson's disease [10], spinal cord injury and peripheral nerve injury [11–13]. After the focal ischemia in rats, the increased expressions of bFGF mRNA and protein were observed in some areas of the brain [14–16]. It is known that clinical death (as a total ischemia of the body) differs from cerebral ischemia in its consequences for the whole organism and effects on the brain [17]. However, there is no data on changes in the expression of bFGF protein in neuronal brain populations during recovery period after clinical death.

ции белка выявлено в некоторых отделах мозга после очаговой ишемии у крыс [14–16]. Известно, что тотальная ишемия организма — клиническая смерть — существенно отличается от изолированной ишемии мозга как по своим последствиям для организма в целом, так и для мозга [17]. Однако, постреанимационные изменения уровня экспрессии эндогенного bFGF в нервных клетках остаются не изученными.

Для анализа закономерностей и механизмов постреанимационных изменений нервных клеток представляется существенным исследовать взаимосвязь уровня экспрессии bFGF в высокочувствительной к гипоксии нейрональной популяции клеток Пуркинje мозжечка с развитием процессов дистрофического изменения и гибели нейронов.

Материал и методы

У 20 самцов белых половозрелых крыс массой 190–250 г под эфирным наркозом вызывали остановку сердца на 10 мин путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [18]. Оживление проводили непрямым массажем сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator» фирмы «SMT Geratehandel» с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг. Через 1, 4, 7, 14 дней после реанимации животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом (по 5–7 животных на каждый срок постреанимационного периода). Контролем служили ложнопериоперированные животные ($n=10$). Эксперименты проводились согласно рекомендациям Этического комитета ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977).

Исследовались постреанимационные изменения состояния популяции клеток Пуркинje коры мозжечка. Гистологический анализ проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм, окрашенных кризолом фиолетовым по Нисслю. Определяли общую плотность нейрональной популяции (число клеток Пуркинje на 1 мм длины их слоя). При анализе выделяли нормальные и морфологически измененные нейроны. В группу «морфологически измененных» включали клетки с различными видами патологии (перичеселлюлярный отек, ишемические изменения, набухание, тигролиз, гидропические изменения, сморщивание), согласно общепринятой классификации изменений нервных клеток [19, 20].

Иммуноцитохимические исследования проводили непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием поликлональных антител к bFGF (разведение 1:200) (Santa Cruz, USA) и визуализирующей системы EnVisionTM+Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Иммуноцитохимическая реакция контролировалась инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител. При анализе выделяли bFGF-негативные (bFGF⁻) и bFGF-позитивные нейроны с различным уровнем экспрессии bFGF — слабым (bFGF⁺)

Investigating the expression of bFGF protein in hypoxia-sensitive neuronal population of the cerebellar Purkinje cells and determining its relations to developing degenerative processes and the neuronal death seem crucial for clarification of mechanisms of postresuscitative brain injury.

Materials and Methods

Male and female albino adult rats (190–250 g body mass) were anesthetized with an ether, and cardiac arrest was evoked for 10 min by intrathoracic clamping of the supracardiac bundle of vessels with a special hook [18]. Animals were resuscitated with the aid of chest compressions in conjunction with mechanical air ventilation during hyperventilation by «Animal Respirator» (SMT Geratehandel) accompanied by intratracheal administration solution of adrenaline at a dose of 0.1 mg/kg. Animals were sacrificed by decapitation under ether anesthesia on days 1, 4, 7 and 14 after resuscitation (5–7 rats, each time point). Sham-operated animals served as controls ($n=10$). Experiments were performed according to the recommendations of the Ethics Committee of V. A. Negovsky Institute for General Reanimatology in accordance to the «Rules of the work using experimental animals» (Order № 755 of the Ministry of Public Health (USSR), 12.08.1977).

The postresuscitation changes in the population of Purkinje cells of the cerebellar cortex were investigated. Histological analysis was performed on paraffin-embedded brain tissue sections, 5–6 μ m thick, stained with cresyl violet by Nissl procedure. The total density of neuronal population (number of Purkinje cells per 1 mm of the layer length) was assessed. Visually, the groups of neurons were discriminated as two groups, normal neurons and «altered» neurons. In contrast to normal neurons, the group of «altered» neurons included cells with different pathological patterns (pericellular edema, ischemic changes, swelling, tigrolysis, hydropic change, shrinkage), according to the general classification of the nerve cell changes [19, 20].

Expression of bFGF protein was determined by indirect peroxidase-antiperoxidase method using polyclonal antibodies against bFGF (dilution 1: 200) (Santa Cruz, USA) and visualization system EnVisionTM+Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Immunocytochemical control reaction was monitored by incubating the sections with all reagents except the primary antibody. Numbers of neurons with different levels of bFGF (negative — bFGF⁻, weak — bFGF⁺ and intense — bFGF⁺⁺) (Fig. 1) per 1 mm of the layer length, as well as the total population density were determined.

Images were analyzed with the use of light microscope Olympus BX-41 (Japan), program Image Scope M (Russia) and Excel software. Statistical processing of the data was performed using the Student's *t*-test and Mann-Whitney *U*-test.

Results and Discussion

According to histological data, on the first postoperative day the total density of Purkinje cells was the same as in the control group indicating no

и интенсивным (bFGF⁺⁺) (рис. 1). Определяли число нейронов с разным уровнем экспрессии на 1 мм длины их слоя, а также общую плотность популяции.

В исследованиях использовали систему анализа изображений (компьютер Intel, микроскоп Olympus BX-41, программы ImageScopeM, MS Excel 2007).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 с использованием *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам гистологического исследования, через 1 сутки после реанимации общая плотность популяции клеток Пуркинье соответствовала контрольному уровню (рис. 2), что свидетельствует об отсутствии гибели нейронов. Однако при этом число нормальных клеток уменьшалось (на 24,6%), а число морфологически измененных клеток возрастало (на 53,1%) (рис. 2). Следовательно, на этом этапе постреанимационного процесса при отсутствии гибели нейронов формируются дистрофические изменения клеток («переход» части нормальных нейронов в категорию «морфологически измененных»).

Процесс выпадения (гибели) клеток Пуркинье развивался к 4-м суткам постреанимационного периода, о чем свидетельствует существенное снижение общей плотности популяции в сравнении с контролем (на 16,6%) (рис. 2). При этом число нормальных клеток было уменьшено (на 27,8%), а число морфологически измененных клеток не отличалось от контроля. Учитывая, что на предыдущем этапе число морфологически изме-

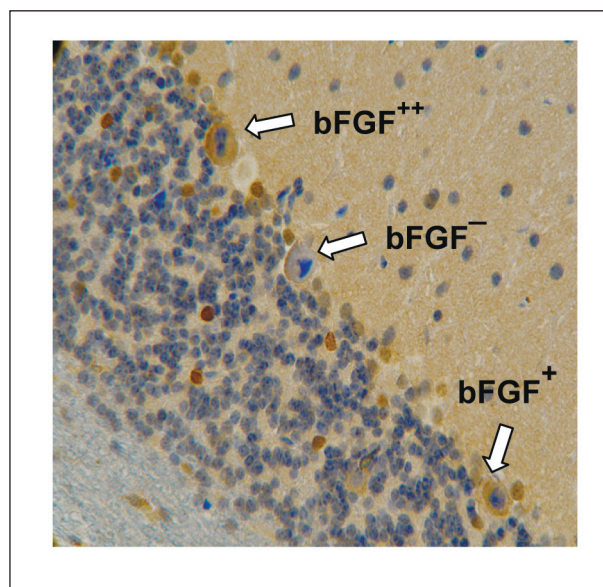


Рис.1. Клетки Пуркинье с разным уровнем экспрессии основного фактора роста фибробластов bFGF.

Fig. 1. Purkinje cells with different levels of bFGF expression. **Note:** Here and in Fig. 3, 4: bFGF⁻—bFGF-negative neurons; bFGF⁺—bFGF-positive neurons with weak expression of bFGF; bFGF⁺⁺—bFGF-positive neurons with intensive expression of bFGF. Peroxidase-antiperoxidase method, hematoxylin staining. ×400.

Примечание: Здесь и на Рис. 3, 4: bFGF⁻—bFGF-отрицательные нейроны; bFGF⁺—bFGF-положительные нейроны со слабой экспрессией bFGF; bFGF⁺⁺—bFGF-положительные нейроны с интенсивной экспрессией bFGF. Пероксидазно-антипероксидазный метод, окраска гематоксилином. ×400.

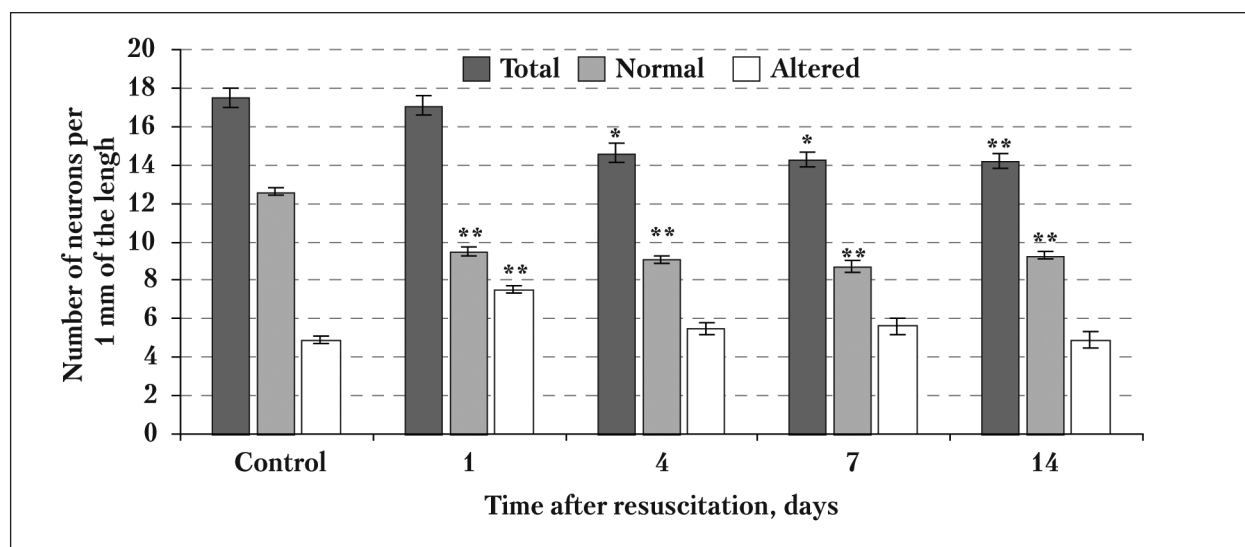


Рис. 2. Общая плотность и состав популяции клеток Пуркинье в динамике постреанимационного периода.

Fig. 2. Dynamic of total density and composition of the Purkinje cells population in post-resuscitation period.

Note: Data are presented as mean ± standard error of mean (S.E.M). * — $P_t < 0,005$; ** — $P_t < 0,001$ in comparison with control.

Примечание: Здесь и на рис. 3, 4: Number of neurons per 1 mm of the length — число нейронов на 1 мм длины; Time after resuscitation — постреанимационный период; Control — контроль; Day — сутки; Total — всего клеток; Normal — нормальные клетки; Altered — измененные клетки. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения. * — $p_t < 0,005$; ** — $p_t < 0,001$ в сравнении с контролем.

ненных клеток было увеличено, можно предположить, что между 1-ми и 4-ми сутками постреанимационного периода гибели подвергались морфологически измененные нейроны.

На 7-е сутки после реанимации общая плотность популяции в сравнении с контролем была снижена на 18,3% (рис. 2) и не изменялась в сравнении с 4-ми сутками. При этом число нормальных нейронов было уменьшено (на 31,0%), а число морфологически измененных клеток соответствовало контролю (рис. 2). Аналогичная ситуация сохранялась и на 14-е сутки постреанимационного периода: в сравнении с контролем общая плотность популяции снижена (на 18,9%) за счет уменьшенного числа нормальных клеток (на 26,2%) (рис. 2).

Итак, данные гистологического анализа свидетельствуют о том, что хотя дистрофические изменения нервных клеток выявляются уже в раннем постреанимационном периоде (1-е сутки), процесс гибели нейронов развивается только к 4-м суткам после реанимации. В дальнейшем (7-, 14-е сутки) усиления процессов дистрофического изменения и/или гибели клеток Пуркинье не происходит, т. е. патологический процесс не прогрессирует.

Иммуногистохимическое исследование показало, что через 1 сутки после реанимации в сравнении с контролем число bFGF⁺⁺-нейронов увеличивается на 80,0%, а число bFGF⁻-нейронов уменьшается на 29,5%. При этом число bFGF⁺-нейронов соответствует контрольному уровню (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что на данном этапе постреанимационного процесса уровень экспрессии bFGF в исследуемой нейрональной популяции возрастает за счет увеличения числа клеток, активно экспрессирующих этот фактор.

К 4-м суткам постреанимационного периода число bFGF-негативных нейронов снижено в сравнении с контролем на 72,1% (рис. 3). При этом число bFGF⁺⁺-нейронов уменьшается, опускаясь до контрольных значений, т.е. уровень экспрессии bFGF в нейрональной популяции снижается. Существенно, что между 1-ми и 4-ми сутками — т.е. на этапе выпадения (гибели) нейронов — число bFGF-негативных нейронов уменьшается на 60,4%. Следовательно, можно полагать, что гибели подвергаются именно bFGF-негативные клетки (только их число резко снижено в сравнении с контролем). При этом число bFGF⁺-клеток возрастает на 30,2% (рис. 3). Увеличение числа bFGF⁺-клеток может происходить, очевидно, за счет уменьшения числа bFGF⁺⁺-нейронов и их «перехода» в категорию слабоэкспрессирующих клеток.

На 7-е сутки постреанимационного периода число bFGF⁻-нейронов остается сниженным (на 80,3%). Число bFGF⁺⁺-нейронов снова резко возрастает (увеличение в сравнении с контролем на

neuronal loss (Fig. 2). However, the number of normal cells was reduced by 24.6% and the number of altered cells increased by 53.1% (Fig. 2). Therefore, at this stage of post-resuscitation the degenerative alterations in neural cells have been initiated.

The neuronal death was developed by day 4 postresuscitation, as evidenced by the significant (by 16.6%) decreasing the overall population density compared to the control (Fig. 2). The number of normal cells was reduced (by 27.8%) whereas the number of altered cells did not differ from the control. Given that in the previous stage, the numbers of altered cells were increased, it could be assumed that between day 1 and day 4 postresuscitation the altered neurons were dying.

At the seventh day after resuscitation the total population density was reduced by 18.3% vs. control (Fig. 2) and did not change in comparison to day 4. This reduction was due to normal neurons (reduced by 31.0%), whereas the number of altered cells corresponded to the control (Fig. 2). This condition continued up to day 14 postresuscitation: compared to control, the overall population density was decreased by 18.9% due to reduced (by 26.2%) number of normal cells (Fig. 2).

Therefore, the histological data demonstrate that although dystrophic changes of neurons were identified early postresuscitation (day 1), the process of neuronal cell death occurred only on day 4 after resuscitation. Later (days 7 and 14) the degenerative alterations and/or Purkinje cells death were not revealed, i.e. pathological processes were not progressing.

Immunohistochemical study demonstrated that on the first postoperative day the number of bFGF⁺⁺ neurons increased by 80.0% whereas the number of bFGF⁻-neurons reduced by 29.5% compared to the control. The number of bFGF⁺ neurons corresponded to the control level (Fig. 3). The data indicate that at this stage of the postresuscitation bFGF expression increased in the neuronal population due to enhanced number of cells with high bFGF expression.

By day 4 postresuscitation, the number of bFGF⁻-neurons decreased by 72.1% vs. control (Fig. 3). The number of bFGF⁺⁺-neurons was reduced to control values, i.e., bFGF expression level in the neuronal population was decreasing. Interestingly, on days 1 and 4, i.e. at the stage of neuronal loss, the number of bFGF⁻-neurons decreased by 60.4%. Therefore, we can assume that bFGF-negative cells subjected to death (only their numbers are reduced). The number of bFGF⁺-cells appeared to increase by 30.2% (Fig. 3) most probably due to reduction of bFGF⁺⁺-neurons and their «transition» toward the category of cells with «weak expression level».

On day 7 postresuscitation the number of bFGF⁻-neurons was reduced (by 80,3%) and the

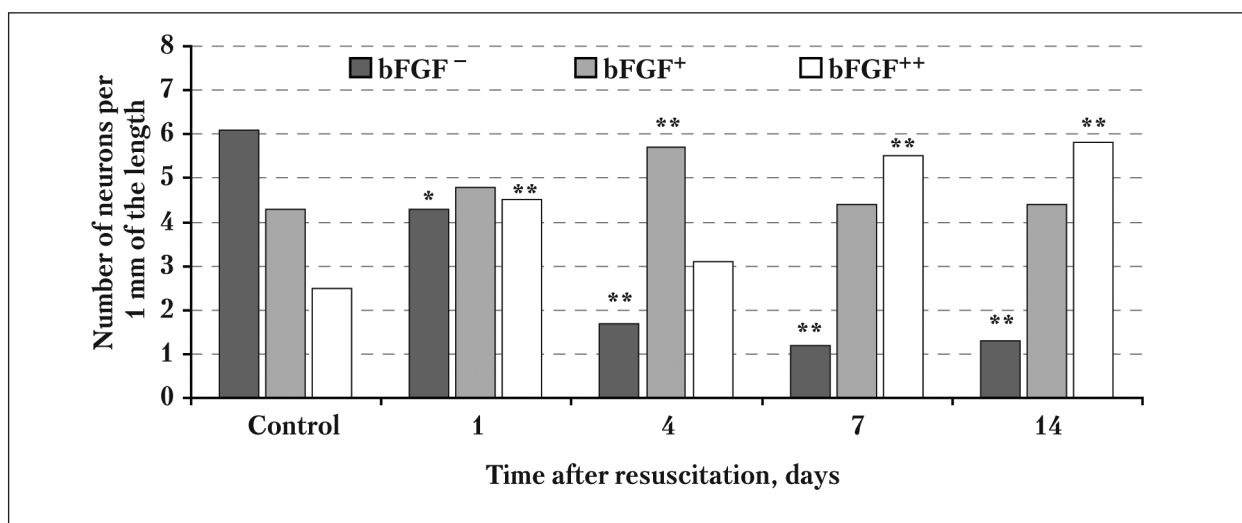


Рис. 3. Постреанимационные изменения уровня экспрессии bFGF в популяции клеток Пуркинье мозжечка.

Fig. 3. Changes in bFGF expression level in the Purkinje cell population in postresuscitation period.

Note: Data are presented as the mean. ** – $P_u < 0,01$; * – $P_u < 0,05$ in comparison with control.

Примечание: Данные представлены в виде средних значений. ** – $p_u < 0,01$; * – $p_u < 0,05$ в сравнении с контролем.

120,0%) а число bFGF⁺-нейронов соответствует контрольному уровню (рис. 3). Следовательно, на этом этапе постреанимационного процесса уровень экспрессии bFGF в популяции клеток Пуркинье увеличивается. Учитывая, что на более раннем этапе (4-е сутки) число bFGF⁺-нейронов было увеличено в сравнении с контролем, можно заключить, что между 4-ми и 7-ми сутками, по-видимому, происходит «переход» части bFGF⁺-нейронов в категорию bFGF⁺⁺-нейронов. В результате число bFGF⁺-нейронов возвращается к контрольному уровню, а число bFGF⁺⁺-нейронов возрастает.

К 14-м суткам уровень экспрессии bFGF остается повышенным: в сравнении с контролем число bFGF⁺⁺-нейронов увеличено на 132,0%, а число bFGF⁺-нейронов соответствует контрольному уровню. При этом число bFGF⁻-нейронов уменьшено на 78,0% (рис. 3).

Комплексный анализ результатов гистологического и иммуноцитохимического исследований позволил выявить взаимосвязь постреанимационных изменений уровня экспрессии bFGF с развитием процесса гибели нейронов. Следует отметить, что изменения уровня экспрессии bFGF в популяции клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде носят фазный характер. Установлено, что уровень экспрессии bFGF возрастает уже в раннем постреанимационном периоде за счет увеличения в нейрональной популяции числа элементов, ранее неэкспрессирующих этот нейротрофический фактор. Существенно, что на этом этапе гибели нейронов не происходит. В дальнейшем уровень экспрессии bFGF снижается. При этом уменьшается общая плотность популяции, что свидетельствует о гибели нейронов. Иммуногисто-

number of bFGF⁺⁺-neurons was sharply increased (by 120.0% versus control) whereas the number of bFGF⁺-neurons corresponded to the control (Fig. 3). Therefore, at this stage of postresuscitation the bFGF expression in a population of Purkinje cells was increasing. Since earlier (day 4) the number of bFGF⁺-neurons was increased compared to the control, we could assume that at least some bFGF⁺-neurons between 4th and 7th days became the bFGF⁺⁺-neurons. As a result, the number of bFGF⁺-neurons returned to the control level, and the number of bFGF⁺⁺-neurons increased.

By the 14th day the bFGF expression remained high: the number of bFGF⁺⁺-neurons was increased by 132.0% compared to the control, and the number of bFGF⁺-neurons corresponded to the control level. The number of bFGF⁻-neurons was reduced by 78.0% (Fig. 3).

A complex analysis of histological and immunohistochemical studies has revealed the association between postresuscitative changes in the protein level of bFGF and the development of the process of neuronal death. It should be noted that the changes of bFGF expression in the population had phase character. It was found that the numbers of cells with high expression level of bFGF increased early postresuscitation. During this period the neuronal death did not occur. Subsequently, the expression level of bFGF was reduced. Since the overall density of the population was reduced that indicated the death of neurons. Immunohistochemical studies revealed that bFGF-negative, i.e. non-expressing this factor, cells were dyeing. On days 7 and 14 postresuscitation the expression level of bFGF increased dramatically and remained elevated during the later stages of the postresuscitative process (Fig. 4).

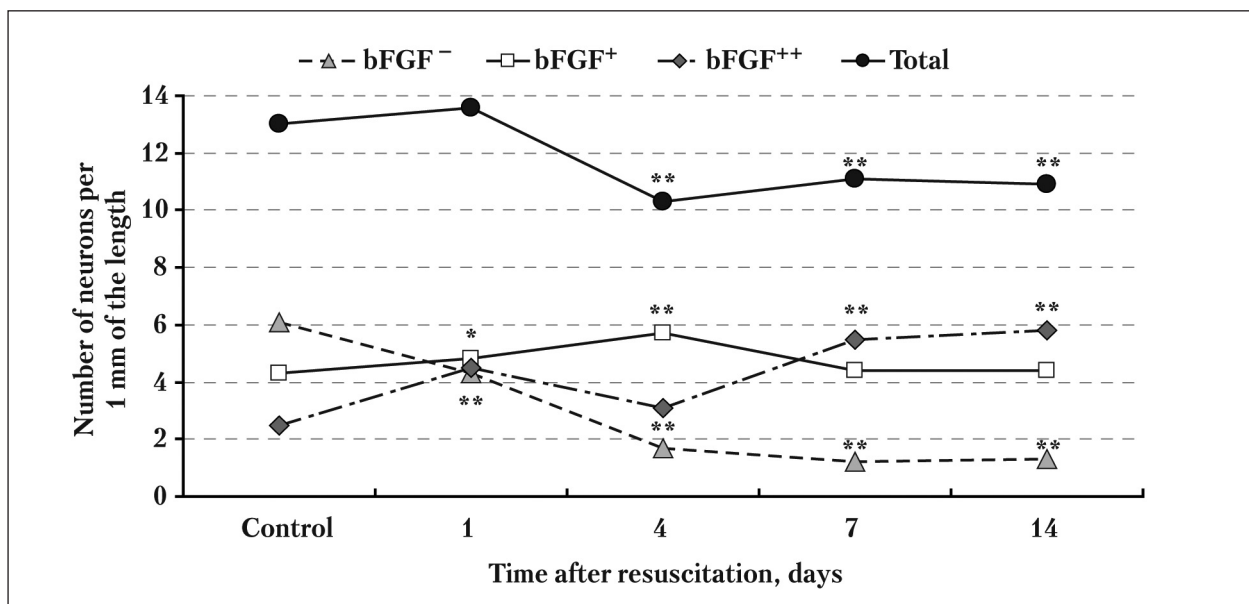


Fig. 4. Relationship of bFGF expression level with neuronal loss.

Note: ** – $P < 0.01$; * – $P < 0.05$ vs. control.

Примечание: ** – $p < 0.01$; * – $p < 0.05$ в сравнении с контролем.

химические исследования позволили установить, что гибели подвергаются, очевидно, bFGF-отрицательные, т.е. неэкспрессирующие этот фактор клетки. Однако, в дальнейшем (7-е сутки) уровень экспрессии bFGF снова резко возрастает и остается повышенным на более поздних этапах постреанимационного процесса (14-е сутки). При этом углубления и/или усиления патологических изменений нейронов не происходит (рис. 4).

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень экспрессии белка bFGF оказывает существенное влияние на устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. Подъем уровня экспрессии bFGF в популяции клеток Пуркинье, по-видимому, способствует предупреждению гибели нейронов. Уменьшение экспрессии bFGF сопровождается выпадением нейронов. При этом гибели подвергаются bFGF-отрицательные (т.е. неэкспрессирующие bFGF) клетки. Следовательно, bFGF в постреанимационном периоде проявляет нейропротективные свойства.

Очевидно, что способность нейронов к экспрессии bFGF является важным фактором их устойчивости к патологическому действию ишемии-реперфузии. В пользу этого положения свидетельствуют и данные других авторов. Так, при ишемии головного мозга у мышей с нулевой мутацией гена bFGF смертность выше, а размеры области инфаркта больше, чем у мышей дикого типа [21]. Установлено, что снижение экспрессии bFGF после временной ишемии переднего мозга приводит к гибели пирамидных нейронов сектора CA1 гиппокампа [22]. Показано также, что экзогенное введение bFGF ускоряет функ-

In general, the results demonstrate that the expression level of bFGF protein has a significant impact on resistance of neurons to cell death postresuscitation. The initial rise of the bFGF expression in the Purkinje cell population apparently helps to prevent neuronal loss. The subsequent decrease in the bFGF expression is accompanied by the death of neurons. Interestingly, only bFGF⁻-cells numbers were significantly reduced demonstrating the selective death of neurons not expressing bFGF. Therefore, bFGF exhibits neuroprotective properties postresuscitation.

Obviously, the ability of neurons to bFGF expression is an important factor of their resistance to pathological alterations by ischemia-reperfusion. Other data support this opinion. For example, mice with null mutation of the bFGF gene had higher mortality and greater infarct size than that of wild-type mice in cerebral ischemia [21]. It was found that the decrease in the expression of bFGF after a temporary forebrain ischemia led to the death of pyramidal neurons in the hippocampal CA1 sector [22]. It was also shown that exogenous administration of bFGF accelerates functional recovery and improves the structural condition of the brain at various damaging effects [23–26].

Positive effects of bFGF are bound to its ability to inhibit the activity of proinflammatory factors [27], as well as the endoplasmic reticulum stress proteins [28]. In addition, bFGF inhibits the expression of NMDA receptor, decreases excessive accumulation of intracellular calcium and free radicals [29–31], increases the expression of antiapoptotic gene Bcl-2 [31].

циональное восстановление и улучшает структурное состояние мозга при различных повреждающих воздействиях [23–26].

Позитивные эффекты bFGF связывают с его способностью ингибировать активность провоспалительных факторов [27], а также белков стресса эндоплазматического ретикулума [28]. Кроме того, bFGF подавляет экспрессию рецепторов NMDA, уменьшает избыточное накопление внутриклеточного кальция и свободных радикалов [29–31], повышает экспрессию антиапоптотических генов Bcl-2 [31].

Полагают, что в нейропротективное действие bFGF может быть опосредовано другими нейротрофическими факторами, среди которых, в частности, глиальный нейротрофический фактор (GDNF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и его рецептор TrkB [21, 31].

В этом плане представляются интересными полученные нами ранее данные о том, что подъем уровня экспрессии одного из этих нейротрофических факторов, по-видимому, защищает от гибели нейроны, при отсутствии экспрессии других факторов. Так, установлено [32], что у этих же животных в популяции клеток Пуркиньи к 4-м суткам после реанимации уровень GDNF снижается, что сопровождается гибелью GDNF-отрицательных нейронов. В отдаленном постреанимационном периоде (7-, 14-е сутки) уровень экспрессии GDNF не увеличивался. Однако, согласно полученным в настоящей работе данным, в это время происходит существенный подъем уровня экспрессии bFGF, и при этом дальнейшего развития процесса гибели нейронов не происходит. Следовательно, можно полагать, что активация экспрессии bFGF, по-видимому, защищает от гибели GDNF-отрицательные нейроны. В другой работе было показано [33], что в постреанимационном периоде гибели подвергаются bFGF⁻, BDNF⁻ и NT4⁻-клетки Пуркиньи. Интересно, что применение миметика фактора роста нервов GK2, способствовало увеличению уровня экспрессии BDNF, хотя и не влияло на уровень экспрессии FGf и NT4. Существенно, что при этом GK2 предупреждал постреанимационную гибель не только BDNF⁻, но и bFGF⁻ и NT4⁻-нейронов. Приведенные факты свидетельствуют в пользу представлений о комплексном действии этих нейропротективных факторов в постреанимационном периоде.

Заключение

Выявлена взаимосвязь между постреанимационными изменениями уровня экспрессии bFGF и развитием процесса гибели нейронов. Первоначальный подъем уровня экспрессии белка bFGF в нейрональной популяции позволяет предупредить

Interestingly, other neurotrophic factors may serve as mediators of bFGF neuroprotective action, among which, in particular, glia-derived neurotrophic factor (GDNF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor TrkB [21, 31].

In this regard our earlier data are of interest. We found that the rise of the expression level of one of these neurotrophic factors apparently protects against neuronal cell death in the absence of expression of other factors. It was established [32] that in Purkinje cells population on day 4 postresuscitation the level of GDNF was decreasing accompanied by a loss of GDNF-negative neurons. Later (7 and 14 day postresuscitation) the level of GDNF expression was not increased. However, according to the data obtained in the present study the bFGF expression level rises significantly at this time, and the process of neuronal death does not develop further. It is believed that the increased expression of bFGF apparently protects GDNF-negative neurons from dying. In another study it was shown [33] that bFGF⁻, BDNF⁻ and NT4⁻-Purkinje cells were undergone to death postresuscitative. Interestingly, the use of nerve growth factor mimetic GK2 helped to increase the expression level of BDNF, while not affecting the expression level of FGf and NT4. It is important that GK2 prevented postresuscitation death not only BDNF⁻ neurons, but also bFGF⁻ neurons and NT4⁻-neurons. These facts together with those obtained in the present study demonstrate the complex action of these neuroprotective factors postresuscitation.

Conclusion

The association of postresuscitation changes in the expression level of bFGF and neuronal loss was determined in a postresuscitation rat model of ischemia-reperfusion. The initial rise of the bFGF protein expression in neuronal populations can prevent the nerve cells death. The subsequent reduction of the bFGF expression is accompanied by neuronal loss. Thus/ the neuronal cells non-expressing bFGF dies.

In general, the results indicate that the expression level of bFGF protein is an important factor affecting the resistance of neurons to postresuscitation brain injury. These findings are important for discovering multiple mechanisms of hypoxic encephalopathies, as well as for developing approaches to their prevention and correction.

развитие процесса гибели нервных клеток. Последующее уменьшение экспрессии bFGF сопровождается выпадением нейронов. При этом гибели подвергаются неэкспрессирующие bFGF клетки.

Original Investigations

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень экспрессии белка bFGF является важным фактором, влияющим на устойчивость нейронов к постреанимационным повреждениям. Выявленные факты представля-

ются существенными для анализа механизмов развития постгипоксических энцефалопатий, а также для разработки подходов к их профилактике и коррекции.

Литература

1. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В., Зарзешский Ю.В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 85–97. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-85-96>
2. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>
3. Gómez-Pinilla F., Lee J.W., Cotman C.W. Basic FGF in adult rat brain: cellular distribution and response to entorhinal lesion and fimbria-fornix transection. *J. Neurosci.* 1992; 12 (1): 345–355. PMID: 1309575
4. Wolf W.A., Martin J.L., Kartje G.L., Farrer R.G. Evidence for fibroblast growth factor-2 as a mediator of amphetamine-enhanced motor improvement following stroke. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e108031. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108031>. PMID: 25229819
5. Zechel S., Werner S., Unsicker K., von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist*. 2010; 16 (4): 357–373. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410371513>. PMID: 20581332
6. Feng C., Zhang C., Shao X., Liu Q., Qian Y., Feng L., Chen J., Zha Y., Zhang Q., Jiang X. Enhancement of nose-to-brain delivery of basic fibroblast growth factor for improving rat memory impairments induced by co-injection of α -amyloid and ibotenic acid into the bilateral hippocampus. *Int. J. Pharm.* 2012; 423 (2): 226–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.008>. PMID: 22193058
7. Ma J., Qiu J., Hirt L., Dalkara T., Moskowitz M.A. Synergistic protective effect of caspase inhibitors and bFGF against brain injury induced by transient focal ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133 (3): 345–350. PMID: 11375250
8. Katsouri L., Ashraf A., Birch A.M., Lee K.K., Mirzaei N., Sastre M. Systemic administration of fibroblast growth factor-2 (FGF2) reduces BACE1 expression and amyloid pathology in APP23 mice. *Neurobiol. Aging*. 2015; 36 (2): 821–831. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.004>. PMID: 25457554
9. Noshita N., Lewén A., Sugawara T., Chan P.H. Evidence of phosphorylation of Akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001; 21 (12): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200112000-00009>. PMID: 11740206
10. Grothe C., Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res. Rev.* 2007; 54 (1): 80–91. PMID: 17229467
11. Goldshmit Y., Frisca F., Pinto A.R., Pébay A., Tang J.K., Siegel A.L., Kaslin J., Currie P.D. Fgf2 improves functional recovery-decreasing gliosis and increasing radial glia and neural progenitor cells after spinal cord injury. *Brain Behav.* 2014; 4 (2): 187–200. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.172>. PMID: 24683512
12. Comeau W.L., Hastings E., Kolb B. Pre- and postnatal FGF-2 both facilitate recovery and alter cortical morphology following early medial prefrontal cortical injury. *Behav. Brain Res.* 2007; 180 (1): 18–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.026>. PMID: 17408762
13. Nemati F., Kolb B. FGF-2 induces behavioral recovery after early adolescent injury to the motor cortex of rats. *Behav. Brain Res.* 2011; 225 (1): 184–191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.023>. PMID: 21801753
14. Speliotes E.K., Caday C.G., Do T., Weise J., Kowall N.W., Finklestein S.P. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996; 39 (1–2): 31–42. [http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00351-R](http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X(95)00351-R). PMID: 8804711
15. Lin T.N., Te J., Lee M., Sun G.Y., Hsu C.Y. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 49 (1–2): 255–265. PMID: 9387885
16. Wei O.Y., Huang Y.L., Da C.D., Cheng J.S. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000; 21 (4): 296–300. PMID: 11324453
17. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987: 480.
18. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145

References

1. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V. Postreanimatsionnye izmeneniya morfofunktsionalnogo sostoyaniya nervnykh kletok: znachenie v patogeneze entsefalopatii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–96. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-85-96>. [In Russ.]
2. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neironalnykh populyatsii: zakonomernosti i mekhanizmy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-69>. [In Russ.]
3. Gómez-Pinilla F., Lee J.W., Cotman C.W. Basic FGF in adult rat brain: cellular distribution and response to entorhinal lesion and fimbria-fornix transection. *J. Neurosci.* 1992; 12 (1): 345–355. PMID: 1309575
4. Wolf W.A., Martin J.L., Kartje G.L., Farrer R.G. Evidence for fibroblast growth factor-2 as a mediator of amphetamine-enhanced motor improvement following stroke. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e108031. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108031>. PMID: 25229819
5. Zechel S., Werner S., Unsicker K., von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist*. 2010; 16 (4): 357–373. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410371513>. PMID: 20581332
6. Feng C., Zhang C., Shao X., Liu Q., Qian Y., Feng L., Chen J., Zha Y., Zhang Q., Jiang X. Enhancement of nose-to-brain delivery of basic fibroblast growth factor for improving rat memory impairments induced by co-injection of α -amyloid and ibotenic acid into the bilateral hippocampus. *Int. J. Pharm.* 2012; 423 (2): 226–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.008>. PMID: 22193058
7. Ma J., Qiu J., Hirt L., Dalkara T., Moskowitz M.A. Synergistic protective effect of caspase inhibitors and bFGF against brain injury induced by transient focal ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133 (3): 345–350. PMID: 11375250
8. Katsouri L., Ashraf A., Birch A.M., Lee K.K., Mirzaei N., Sastre M. Systemic administration of fibroblast growth factor-2 (FGF2) reduces BACE1 expression and amyloid pathology in APP23 mice. *Neurobiol. Aging*. 2015; 36 (2): 821–831. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.004>. PMID: 25457554
9. Noshita N., Lewén A., Sugawara T., Chan P.H. Evidence of phosphorylation of Akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001; 21 (12): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200112000-00009>. PMID: 11740206
10. Grothe C., Timmer M. The physiological and pharmacological role of basic fibroblast growth factor in the dopaminergic nigrostriatal system. *Brain Res. Rev.* 2007; 54 (1): 80–91. PMID: 17229467
11. Goldshmit Y., Frisca F., Pinto A.R., Pébay A., Tang J.K., Siegel A.L., Kaslin J., Currie P.D. Fgf2 improves functional recovery-decreasing gliosis and increasing radial glia and neural progenitor cells after spinal cord injury. *Brain Behav.* 2014; 4 (2): 187–200. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.172>. PMID: 24683512
12. Comeau W.L., Hastings E., Kolb B. Pre- and postnatal FGF-2 both facilitate recovery and alter cortical morphology following early medial prefrontal cortical injury. *Behav. Brain Res.* 2007; 180 (1): 18–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.026>. PMID: 17408762
13. Nemati F., Kolb B. FGF-2 induces behavioral recovery after early adolescent injury to the motor cortex of rats. *Behav. Brain Res.* 2011; 225 (1): 184–191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.023>. PMID: 21801753
14. Speliotes E.K., Caday C.G., Do T., Weise J., Kowall N.W., Finklestein S.P. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996; 39 (1–2): 31–42. [http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00351-R](http://dx.doi.org/10.1016/0169-328X(95)00351-R). PMID: 8804711
15. Lin T.N., Te J., Lee M., Sun G.Y., Hsu C.Y. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 49 (1–2): 255–265. PMID: 9387885
16. Wei O.Y., Huang Y.L., Da C.D., Cheng J.S. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000; 21 (4): 296–300. PMID: 11324453
17. Negovsky V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylina E.S. Postreanimatsionnaya bolezni. [Postresuscitative disease]. Moscow: Meditsina Publishers; 1987: 480. [In Russ.]

19. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. М.: Медицина; 1973: 189.
20. Попова Э.Н., Лапин С.К., Кривицкая Г.Н. Морфология приспособительных изменений нервных структур. М.: Медицина; 1976.
21. Kiprianova I., Schindowski K., von Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252–260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.004>. PMID: 15380477
22. Okada T., Kataoka Y., Takeshita A., Mino M., Morioka H., Kusakabe K.T., Kondo T. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Merionesunguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog. Sci.* 2013; 30 (6): 484–489. <http://dx.doi.org/10.2108/zsj.30.484>. PMID: 23725314
23. Leker R.R., Soldner F., Velasco I., Gavin D.K., Androutsellis-Theotokis A., McKay R.D. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke.* 2007; 38 (1): 153–161. PMID: 17122419
24. Watanabe T., Okuda Y., Nonoguchi N., Zhao M.Z., Kajimoto Y., Furutani D., Yukawa H., Shibata M.A., Otsuki Y., Kuroiwa T., Miyatake S. Postschismic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24 (11): 1205–1213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41>. PMID: 15545913
25. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 107 (6): 931–939. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>. PMID: 20618306
26. Srivastava N., Seth K., Srivastava N., Khanna V.K., Agrawal A.K. Functional restoration using basic fibroblast growth factor (bFGF) infusion in Kainic acid induced cognitive dysfunction in rat: neurobehavioural and neurochemical studies. *Neurochem. Res.* 2008; 33 (7): 1169–1177. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9478-7>. PMID: 17955369
27. Zhang M., Ma Y.F., Gan J.X., Jiang G.Y., Xu S.X., Tao X.L., Hong A., Li J.K. Basic fibroblast growth factor alleviates brain injury following global ischemia reperfusion in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005; 6 (7): 637–643. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.2005.B0637>. PMID: 15973765
28. Wang Z.L., Cheng S.M., Ma M.M., Ma Y.P., Yang J.P., Xu G.L., Liu X.F. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2008; 446 (1): 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.030>. PMID: 18822350
29. Chen J., Li Y., Katakowski M., Chen X., Wang L., Lu D., Lu M., Gautam S.C., Chopp M. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73 (6): 778–786. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10691>. PMID: 12949903
30. Jin-qiao S., Bin S., Wen-hao Z., Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev.* 2009; 31 (5): 331–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.06.005>. PMID: 18657919
31. Lenhard T., Schober A., Suter-Crazzolaro C., Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol. Cell Neurosci.* 2002; 20 (2): 181–197. <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2002.1134>. PMID: 12093153
32. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глимального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
33. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Зарзешский Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов GK-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2015; 59 (2): 13–18. PMID: 26571801
34. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi boleznii u kryss. [Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145. [In Russ.]
35. Yarygin N.E., Yarygin V.N. Patologicheskie i prisposobitelnye izmeneniya neirona. [Pathological and adaptive changes in neurons]. Moscow: Meditsina Publishers; 1973: 189. [In Russ.]
36. Popova E.N., Lapin S.K., Krivitskaya G.N. Morfologiya prisposobitelnykh izmenenii nervnykh struktur. [Morphology of adaptive changes of neuronal structures]. Moscow: Meditsina Publishers; 1976. [In Russ.]
37. Kiprianova I., Schindowski K., von Bohlen und Halbach O., Krause S., Dono R., Schwaninger M., Unsicker K. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp. Neurol.* 2004; 189 (2): 252–260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.004>. PMID: 15380477
38. Okada T., Kataoka Y., Takeshita A., Mino M., Morioka H., Kusakabe K.T., Kondo T. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Merionesunguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog. Sci.* 2013; 30 (6): 484–489. <http://dx.doi.org/10.2108/zsj.30.484>. PMID: 23725314
39. Leker R.R., Soldner F., Velasco I., Gavin D.K., Androutsellis-Theotokis A., McKay R.D. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke.* 2007; 38 (1): 153–161. PMID: 17122419
40. Watanabe T., Okuda Y., Nonoguchi N., Zhao M.Z., Kajimoto Y., Furutani D., Yukawa H., Shibata M.A., Otsuki Y., Kuroiwa T., Miyatake S. Postschismic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24 (11): 1205–1213. <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41>. PMID: 15545913
41. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 107 (6): 931–939. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>. PMID: 20618306
42. Srivastava N., Seth K., Srivastava N., Khanna V.K., Agrawal A.K. Functional restoration using basic fibroblast growth factor (bFGF) infusion in Kainic acid induced cognitive dysfunction in rat: neurobehavioural and neurochemical studies. *Neurochem. Res.* 2008; 33 (7): 1169–1177. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9478-7>. PMID: 17955369
43. Zhang M., Ma Y.F., Gan J.X., Jiang G.Y., Xu S.X., Tao X.L., Hong A., Li J.K. Basic fibroblast growth factor alleviates brain injury following global ischemia reperfusion in rabbits. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2005; 6 (7): 637–643. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.2005.B0637>. PMID: 15973765
44. Wang Z.L., Cheng S.M., Ma M.M., Ma Y.P., Yang J.P., Xu G.L., Liu X.F. Intranasally delivered bFGF enhances neurogenesis in adult rats following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2008; 446 (1): 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.030>. PMID: 18822350
45. Chen J., Li Y., Katakowski M., Chen X., Wang L., Lu D., Lu M., Gautam S.C., Chopp M. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73 (6): 778–786. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.10691>. PMID: 12949903
46. Jin-qiao S., Bin S., Wen-hao Z., Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev.* 2009; 31 (5): 331–340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.06.005>. PMID: 18657919
47. Lenhard T., Schober A., Suter-Crazzolaro C., Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol. Cell Neurosci.* 2002; 20 (2): 181–197. <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2002.1134>. PMID: 12093153
48. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глимального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
49. Аверущенко М.Ш., Острова И.В., Зарзешский Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов GK-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2015; 59 (2): 13–18. PMID: 26571801

Поступила 17.10.2015

Submitted 17.10.2015

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАРДИОДЕПРЕССИИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А. В. Ершов, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева,
В. В. Русаков, Н. И. Таран, Н. С. Гриценко

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

Pathogenesis of Cardiac Depression in Acute Destructive Pancreatitis

A. V. Ershov, V. T. Dolgikh, O. V. Korpacheva, V. V. Rusakov, N. I. Taran, N. S. Gritsenko

Omsk State Medical University, Ministry of Public Health, Russia
12, Lenin St., Omsk 644099, Russia

Цель — выявить патогенетические факторы формирования панкреатогенной сердечной недостаточности в ближайшем и отдаленном периодах.

Материал и методы. Исследования проведены на 130 крысах-самцах линии Вистар массой $292 \pm 4,0$ г, разбитых на 4 группы. Животных наркотизировали этиловым эфиром. В трех экспериментальных группах моделировали острый деструктивный панкреатит путем введения в ткань поджелудочной железы желчи, взятой из желчного протока, из расчета 0,15 мл/кг массы тела. Через 24 часа, 7 дней и 1 месяц воспроизводили модель изолированного изоволюмически сокращающегося сердца по E. L. Fallen et al. Давление в левом желудочке измеряли электроманометром ВМТ и регистрировали его вместе с первой производной на приборе НЗ38-4П, рассчитывая систолическое и диастолическое давление, скорости сокращения и расслабления. Одновременно брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, в котором унифицированными методами определяли активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и глюкозы. Для выявления механизмов кардиодепрессии осуществляли навязывание высокого ритма сокращений, гиперкальциевую и гипоксическую перфузию.

Результаты. Установлено, что острый деструктивный панкреатит нарушает силовые и скоростные параметры сократительной функции сердца (снижение систолического давления, скоростей сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, увеличение диастолического давления, как отражение контрактурных сокращений кардиомиоцитов). Особенно отчетливо эти нарушения выявляются при навязывании высокого ритма сокращений сердца и гиперкальциевой и гипоксической перфузии изолированных сердец. Возрастает также потребление глюкозы на каждый мм рт. ст. развиваемого желудочком давления.

Заключение. Важнейшими патогенетическими факторами панкреатогенной сердечной недостаточности являются гипоксия, деструкция мембран кардиомиоцитов, ингибирование Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция. Максимальная депрессия сократимости миокарда левого желудочка выявляется в течение первых суток и через месяц после моделирования панкреатонекроза.

Ключевые слова: острый панкреатит; сердечная недостаточность; кардиодепрессия

Objective is to identify the pathogenic factors for progression of pancreatogenic cardiac failure in the nearest and remote periods.

Materials and methods. The study was carried out on 130 male Wistar rats (292 ± 4.0 g) divided into 4 groups. The animals were anesthetized with ethyl ether. Acute destructive pancreatitis was simulated in three experimental groups by infusion of bile (0.15 ml/kg body weight) taken from the bile duct into the pancreatic tissue. The isolated isovolumically contracting rat heart (according to E. L. Fallen et al) was simulated 24 hours, 7 days and 1 month after the bile infusion. The pressure in the left ventricle was measured by electric manometer BMT and registered along with the first derivative at the device N338-4P calculating the systolic and diastolic blood pressure, and the speed of

Адрес для корреспонденции:

Антон Ершов
E-mail: salavatprof@mail.ru

Correspondence to:

Anton Ershov
E-mail: salavatprof@mail.ru

contraction and relaxation. At the same time the perfusate samples passed through the coronary arteries were harvested, and aspartate aminotransferase (AST) and glucose were determined by standard methods. To identify the cardiac depression, the high contraction rhythm and hypercalcemic and hypoxic perfusion were applied.

Results. It was found that in acute destructive pancreatitis the power and speed parameters of the heart contractile function were altered that led to lowering the systolic blood pressure and velocity of contraction and relaxation of the left ventricular myocardium and increased diastolic blood pressure as an indicator of cardiomyocyte contracture rate. These abnormalities were evidently manifested in increased heartbeats, including hypercalcemic and hypoxic perfusion of the isolated hearts. Glucose consumption was raised per each mmHg generated by the ventricular pressure.

Conclusion. the most significant pathogenetic factors of pancreatogenic heart failure include hypoxia, cardiomyocyte membrane destruction, inhibition of sarcolemma Ca-pump, sarcoplasmic reticulum, and mitochondrial dysfunction. The maximum depression of myocardial contractility of the left ventricle is detecting during the first day and in a month after simulated pancreatic necrosis.

Key words: *acute pancreatitis; cardiac failure; cardiac depression*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-16-25

Введение

Заболеваемость острым панкреатитом неуклонно увеличивается [1, 2], а частота его деструктивных форм достигает 20–45% [3, 4]. При этом летальность остается стабильно высокой и в зависимости от объема поражения pancreas и наличия/отсутствия инфицирования некротических зон колеблется от 15 до 100% [5, 6]. Ведущее значение в развитии летальных исходов при панкреонекрозе придается сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности, возникающим на фоне инфекционно-токсического шока [7]. В ранее проведенных исследованиях нами выявлены нарушения сократимости миокарда в раннем периоде после моделирования острого деструктивного панкреатита [5]. Цель исследования — выявить патогенетические факторы формирования панкреатогенной сердечной недостаточности в ближайшем и отдаленном периодах.

Материал и методы

Исследования проведены на 130 крысах-самцах линии Вистар массой $292 \pm 4,0$ г, разбитых на 4 группы: 3 экспериментальных и 1 контрольную. Животных наркотизировали этиловым эфиром. Исследования проведены с соблюдением принципов гуманного отношения к животным. В трех экспериментальных группах моделировали острый деструктивный панкреатит. За сутки до операции животных лишали пищи, а за 30 мин до проведения эксперимента давали корм, что вызывало усиление процессов пищеварения и способствовало развитию рабочей гиперемии поджелудочной железы. Это позволяло более точно отличать ее от парапанкреатической клетчатки, а также вследствие активации панкреатоцитов и их ферментов способствовало развитию более массивного панкреонекроза и увеличению секреции желчи. В качестве операционного доступа была выбрана срединная лапаротомия. Острый деструктивный панкреатит моделировали путем введения в ткань поджелудочной железы желчи, взятой из желчного протока, из расчета 0,15 мл/кг массы тела с последующей пе-

Introduction

The incidence rate of acute pancreatitis is steadily increasing [1, 2], and the frequency of its destructive forms reaches 20–45% [3, 4]. Meanwhile, the mortality rate remains invariably high and depending on the area affected and the presence/absence of infected necrotic zones within ranges from 15% to 100% [5, 6]. The top position in the lethal outcomes in pancreatic necrosis is given to cardiovascular and multiple organ failure secondary to septic or cardiogenic shock [7]. In previous studies we have detected the alterations in myocardial contractility early after the simulation of acute destructive pancreatitis [5]. The aim of the study is to identify the pathogenic factors for progression of pancreatogenic cardiac failure in the nearest and remote periods.

Materials and Methods

The study was carried out on 130 male Wistar rats (292 ± 4.0 g) divided into 4 groups. The animals were anesthetized with ethyl ether. The studies were conducted in compliance with the principles of humane treatment of animals. Acute destructive pancreatitis was simulated in three experimental groups. The animals were starved a day before the surgery and fed 30 minutes before the study launched that reinforced the digestive processes and facilitated the functional congestion of the pancreas. That allowed distinguishing it more accurately from peripancreatic mass and boosting the development of massive pancreatonecrosis, and the increase of bile secretion due to the activation of pancreatocytes and their enzymes. Midline laparotomy was chosen as a surgical approach. Acute destructive pancreatitis was induced in anesthetized animals by infusion of bile (0.15 ml/kg body weight) taken from the bile duct into the pancreatic tissue followed by ligation of the common bile duct with absorbable suture below the confluence of the pancreatic duct [8]. The animals were taken out of the experiment in 24 hours, 7 days and 1 month after it. The blood samples for biochemical analysis were collected at the same period.

Original Investigations

ревязкой общего желчного протока рассасывающимся шовным материалом ниже впадения в него панкреатического протока [8]. Животных выводили из эксперимента через 24 часа, 7 дней и 1 месяц. В эти же сроки забирали кровь для биохимических исследований.

Для достижения поставленной цели у животных после транстернального разреза извлекали сердца, помещали в охлажденный до $+2^{\circ}\text{C}$ раствор Кребса-Хензеляйта, удаляли предсердия, разрушали проводящую систему сердца, после чего сердца через аорту подключали к перфузионной установке. В полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема, сжимая который сердце осуществляло изоволюмические сокращения с частотой 120 мин⁻¹, навязываемой универсальным электростимулятором ЭСУ-2. Сердца перфузировали ретроградно раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) под давлением 70 мм рт. ст. при 37°C [9]. Давление в левом желудочке измеряли электроманометром ВМТ (Германия) и регистрировали его вместе с первой производной на приборе N338-4П. Через 30 мин перфузии (время, необходимое для стабилизации работы сердца) регистрировали сократительную функцию сердца и одновременно брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, в котором унифицированными методами определяли активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и глюкозы. Утечку АсАТ из кардиомиоцитов в коронарный проток рассчитывали на 1 г сухой массы миокарда, а потребление глюкозы — на 1 мм рт. ст. развиваемого желудочком давления [10].

В группу I было включено 32 крысы, у которых моделировали тотальный острый деструктивный панкреатит, длительность наблюдения составила 24 часа. Летальные исходы, вызванные острой сердечно-легочной недостаточностью и гнойно-септическими осложнениями, составили 37,5% (12 животных). В группе II длительность наблюдения составила 7 дней с момента моделирования острого деструктивного панкреатита. Из 37 животных погибло 14 крыс (37,8%). В группе III длительность наблюдения составила 30 дней. Из 41 животного погибло 18 крыс (43,9%).

По истечении запланированного срока наблюдения после моделирования острого деструктивного панкреатита у выживших животных под эфирным наркозом извлекали сердца для изучения их сократительной функции [11]. 30-минутная перфузия изолированного изоволюмически сокращающегося сердца оксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта устраняет повреждения, вызванные гипоксией препаратов сердца и его подготовкой к перфузии, и восстанавливает систолическое давление, скорости сокращения и скорости расслабления до значений, приводимых в литературе [10, 11]. Когда достигалась стабилизация работы изолированного сердца, использовали ряд приемов, позволявших оценить функциональные резервы миокарда и выявить важнейшие патогенетические факторы панкреатогенной кардиодепрессии:

1) нагрузку ритмом высокой частоты сокращений. При данной пробе увеличивали частоту сокращений сердца до 400 в минуту. Развитие дефекта диастолы при такой нагрузке позволяло оценить сохранность и мощность механизмов, ответственных за транспорт кальция из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум;

To achieve the aim of the study the heart of each experimental animal was removed after the split-sternum incision and perfused with the Krebs-Henseleit buffer cooled to $T+2^{\circ}\text{C}$. The atriums were removed and the cardiac conduction system was destroyed, and then the heart via the aorta was connected to the perfusion unit. The latex balloon with a permanent volume was inserted into the left ventricular cavity; with squeezing this balloon the heart made isovolumic contractions at a frequency of 120 beats/min imposed by a universal electrical stimulator ЭСУ-2. The hearts of rats were retrogradely perfused with the Krebs-Henseleit buffer saturated with carbogen (95% O₂ and 5% CO₂) under the pressure of 70 mmHg and at $t\ 37^{\circ}\text{C}$ [9].

The pressure in the left ventricle was measured by electric manometer BMT (Germany) and registered along with the first derivative at the device N338-4P. In 30 min after perfusion (the time required for cardiac function stabilization) both the cardiac contractile function was recorded and the samples of perfusate passing through the coronary bed were harvested and AST and glucose levels were determined. AST leakage from cardiomyocytes into the coronary flow was calculated per 1g lean myocardium weight, and the glucose consumption was measured per each 1 mmHg developed by the ventricular pressure [10].

Group I included 32 rats, in which the total acute destructive pancreatitis was simulated. Lethal outcomes caused by acute cardio-pulmonary failure and septic complications were 37.5% (12 animals). Group II included animals with the follow-up lasted for 7 days after the simulation of acute destructive pancreatitis. Of 37 animals 14 rats died (37.8%). In group III the follow-up lasted 30 days, of 41 animals 18 rats died (43.9%).

Upon follow-up completed on simulated acute destructive pancreatitis in rats survived under the ether anesthesia the hearts were removed to study their contractile function [11]. Perfusate sampling was carried out along with the registration of the parameters of the left ventricular contractile function. Glucose value and AST activity were determined with the unified methods calculating the glucose intake (1 g wet myocardial mass $\times$ 1 min $\times$ 1 mmHg). AST loss in cardiomyocytes was calculated as following (1g dry myocardial weight $\times$ 1 min of myocardial contraction). Isolated isovolumic rat hearts were perfused with oxygenated Krebs-Henseleit buffer for 30 to eliminate hypoxic damages and restore the systolic blood pressure, and the contraction and relaxation rate to the values presented in the literature [10, 11]. Upon stabilization of the isolated heart work the series of techniques to assess the functional myocardial reserves and identify the most important pathogenetic factors for pancreatogenic cardiac depression:

1) Testing for high frequency rhythmic contractions. While the test performed the heart rate was increased up to 400 per minute. The development of the diastole failure during the test allowed assessing the maintenance and capacity of the mechanisms responsible for calcium transportation from the sarcoplasm into the sarcoplasmic reticulum;

2) Testing for loading the isolated hearts with calcium ions by increasing Ca²⁺ level in the perfusate from 2.5 to 7.5 mmol/l. This test allowed evaluating the efficiency of Ca²⁺ pump function of the sarcolemma and the sarcoplasmic reticulum;

3) hypoxic cardiac perfusion with Krebs-Henseleit buffer for 15 min with pO₂ lowering in 4 times (from 600

2) нагрузку изолированных сердец ионами кальция путем увеличения содержания Ca^{2+} в перфузате с 2,5 до 7,5 ммоль/л. Эта проба позволила оценить эффективность функционирования Ca^{2+} -насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума;

3) гипоксическую перфузию сердца в течение 15 мин раствором Кребса-Хензелята, достигавшуюся снижением в 4 раза pO_2 (с 600 до 150 мм рт. ст.) в перфузате; реоксигенацию сердец, возобновляя подачу кислорода после гипоксической пробы, что позволяло оценить устойчивость клеточных мембран к действию активных форм кислорода.

В связи с функциональными ограничениями гипоксическая проба была проведена в группе I на 16 сердцах, в группе II — на 18, в группе III — на 20, в группе IV — на 10. Нагрузка ритмом высокой частоты сокращений и гиперкальциевая проба была проведена в группе I на 16 сердцах, в группе II — на 19, в группе III — на 21, в группе IV — на 10.

Группу IV (контроль) составили 20 интактных животных. У всех животных в один день проводили все аналогичные с экспериментальными группами манипуляции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica v. 6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t -критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

Результаты и обсуждение

Панкреонекроз вызывал снижение и силовых, и скоростных показателей сократимости левого желудочка изолированного сердца как в ближайшем, так и в отдаленном периоде (табл. 1). Систолическое давление в конце первых суток оказывалось сниженным на 20% по сравнению с контролем, а через 7 и 30 суток — на 28% и 30% соответственно. Диастолическое давление в желудочке в конце первых суток превышало контрольные значения в 1,6 раза, а через 7 и 30 суток — в 1,2 раза. Аналогично изменялись и скоростные показатели сократимости — скорость сокращения и скорость расслабления, уменьшаясь в различные сроки наблюдения на 10–28% по сравнению с контролем.

Снижение силовых и скоростных показателей сократимости, а также повышение конечного

to 150 mmHg) in the perfusate; cardiac reoxygenation with oxygen supply after the hypoxic test to estimate the resistance of the cell membranes to the reactive oxygen species.

Due to the functional limitations the hypoxic test was carried out in the group I ($n=16$), the group II ($n=18$), the group III ($n=20$), and the group IV ($n=10$). Tests for high frequently rhythmic contractions and hyper-calcium test were conducted in the group I ($n=16$); in the group II ($n=19$), in the group III ($n=21$), and in group IV ($n=10$).

Twenty intact animals were included in the group IV (control). The animals from all groups underwent the same manipulation in one day.

Statistic data processing was conducted using the software Statistica 6.0. The normality of distribution of variables was assessed by (a) Kolmogorov-Smirnov criterium, or (b) the rule of two and three sigma (σ). The data, which disobeyed the Gaussian statistics, were presented as Me (LQ; HQ) and interquartile range (25 and 75 percentiles). Student's t -test was exploited to compare the two sets of unrelated samples obeyed the normal distribution. Mann-Whitney test was used when the compared variables from unrelated samples did not obey the rules of normal distribution. A Wilcoxon criterion was used to compare two dependent samples. The critical value for statistical hypothesis test was $P=0.05$, where the probability of differences was over 95%.

Results and Discussion

As shown in Table 1 pancreatic necrosis resulted in reducing the power and speed parameters of left ventricular contractility in the isolated heart both in the nearest and remote periods. Systolic blood pressure at the end of the first day was reduced by 20% compared to the control group, and by 28% and 30% 7 and 30 days later, respectively. Diastolic ventricular pressure at the end of the first day exceeded 1.6 times the control value, and was 1.2-fold higher than the control values when determined on days 7 and 30 post-induction. Contractility rate indices including rate of contractility and rate of relaxation have been similarly altered being decreased in different periods to 10–28% compared to control.

Decreases in contractility power and speed values and increases of left ventricular end diastolic pressure indicate a primary cardiac failure evidently expressed in the early period of the study. However, myocardium relaxation was considerably impaired particularly in the remote periods of the study (30 days) due to energy metabolism violation or damage of the membrane ionic pumps, especially Ca-pump of sarcolemma and sarcoplasmic reticulum, or a consequence of the combined effect of both factors [10]. It was evidently manifested in inducing the high rate of contractions. Thus, in transition from 120 min⁻¹ to 400 min⁻¹ in the control group, a positive inotropic effect (statistically significant increase of the systolic blood pressure by 16%) was observed, and a negative inotropic effect was registered in pancreatic necrosis with the lowering of systolic blood pressure in one

Таблица 1. Влияние острого деструктивного панкреатита на сократительную функцию сердца (Me, LQ; HQ).
Table 1. Effect of acute destructive pancreatitis on the cardiac contractility (Me, LQ; HQ).

Groups of animals	Systolic blood pressure, mm Hg	Diastolic blood pressure, mm Hg	Contractility rate, mm Hg/sec.	Relaxation rate, mm Hg/sec.
1 (n=16)	76.2* (71.3; 81.2)	6.2* (5.4; 6.4)	1291* (1105; 1314)	1105* (1023; 1116)
2 (n=19)	69.3* (64.4; 72.3)	4.7 (4.2; 4.9)	1568* (1413; 1610)	1262 (1123; 1315)
3 (n=21)	67.5* (63.1; 69.5)	4.8* (4.3; 5.2)	1639 (1511; 1702)	1221 (1106; 1301)
Control (n=10)	96.2 (93.1; 98.2)	3.8 (3.6; 3.9)	1779 (1602; 1813)	1342 (1302; 1425)

Note: * — $P < 0.05$ versus control.

Примечание: для таблиц 1, 2: Groups of animals — группы животных; Control — контроль. Systolic blood pressure, mm Hg — систолическое давление, мм рт. ст.; Diastolic blood pressure — диастолическое давление; Contractility rate, mm Hg/sec — скорость сокращения, мм рт. ст./с; Relaxation rate — скорость расслабления. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю.

диастолического давления в левом желудочке указывают на первичную сердечную недостаточность, отчетливо выраженную уже в раннем периоде наблюдения. Однако в большей степени нарушается расслабление миокарда, особенно в отдаленные периоды наблюдения (30 суток), что может быть следствием нарушения его энергетического обмена или повреждения мембранных ионных насосов, в первую очередь Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, либо следствием сочетанного действия обоих факторов [10].

Особенно отчетливо это проявлялось при навязывании высокого ритма сокращений. Так, при увеличении частоты стимуляции со 120 мин⁻¹ до 400 мин⁻¹ в контроле наблюдался положительный инотропный эффект (статистически значимое увеличение систолического давления на 16%), а на фоне панкреонекроза — отрицательный инотропный эффект: уменьшение систолического давления через сутки в 2,7 раза, а через 7 суток — в 2,3 раза. Диастолическое давление при этом возрастало более чем в 3 раза, свидетельствуя о контрактурах кардиомиоцитов. Через месяц после моделирования панкреонекроза сердца вообще не усваивали столь частый ритм — наблюдалась либо выраженная альтернация сокращений, либо возникла фибрилляция желудочков.

Отрицательный инотропный эффект высокой частоты сокращений, 3-кратное повышение диастолического давления в левом желудочке при внезапном переходе со 120 до 400 сокращений в 1 минуту свидетельствуют о повреждении мембранных механизмов ионного транспорта. Повреждаются, в первую очередь, Са-насос сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, Na-Ca-ионообменный механизм, ответственные за быстрое удаление избытка Са²⁺ из саркоплазмы и диастолическое расслабление миокарда.

Это положение подтверждается опытами, в которых сердца перфузировали раствором с повышенным в 3 раза содержанием Са²⁺. Как известно, Са²⁺ играет ключевую роль в процессах ионного транспорта, энергетического метаболизма и взаимодействия с сократительными белками

day later by 2.7, and by 2.3 times after 7 days. Diastolic pressure was increased more than 3-fold, indicating cardiomyocyte contracture. In a month after the simulation of pancreatonecrosis the experimental hearts did not assimilate this high rate of contractions; a marked alternation of contraction rate or ventricular fibrillation was observed.

In fact, the negative inotropic effect of high frequency rate and a triple elevation of the diastolic pressure in the left ventricle in the sudden transition from 120 to 400 contractions in 1 minute evidence the damage of the membrane mechanisms for ion transportation. First of all, Ca-pump of the sarcolemma and sarcoplasmic reticulum and Na-Ca-ion exchange mechanisms responsible for the rapid removal of excessive Са²⁺ from the sarcoplasm and diastolic myocardium relaxation are damaged.

This was confirmed by experiments where the hearts were perfused with a buffer with the triple concentration of Са²⁺. It is known, Са²⁺ plays a key role in ion transportation, energy metabolism and in interaction with contractile proteins, i.e. it determined the processes of contraction and relaxation of the cardiac muscle and, based on the detected violations of myocardial contractile function in necrotizing pancreatitis, it was reasonable to assess the sensitivity of isolated isovolumic contracting hearts taken out at the different period after the simulation of pancreatic necrosis to the changes of Са²⁺ rate in the perfusate. This allows determining the damage of sarcolemma and sarcoplasmic reticulum Ca-pump responsible for the transmembrane transportation of Са²⁺, and the role of these alterations in the development of pancreatogenic cardiac failure.

Increasing of Са²⁺ in the perfusate from 2.5 to 7.5 mmol/l accompanied by moderate positive inotropic effect in the hearts of the control group. In 15 minutes of hyper-calcemic perfusion the systolic left ventricular pressure elevated from 96.2 (93.1; 98.3) mmHg to 114.4 (107.2; 121.4) mmHg, and the diastolic pressure increased 1.6-fold from 3.8 (3.6; 3.9) to 6.3 (5.6; 6.8) mmHg.

Hearts from animals with simulated pancreatic necrosis responded to hyper calcemic perfusion by

ми, т.е. определяет процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы. Основываясь на выявленных нарушениях сократительной функции миокарда при панкреонекрозе, целесообразно оценить чувствительность изолированных изоволюмически сокращающихся сердец, взятых в различные сроки после моделирования панкреонекроза, к изменению концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе. Это позволит в известной мере судить о степени повреждения Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответственного за трансмембранный перенос Ca^{2+} , и роли этих повреждений в формировании панкреатогенной недостаточности сердца.

Увеличение концентрации Ca^{2+} в перфузате с 2,5 до 7,5 ммоль/л сопровождалось умеренно выраженным положительным инотропным эффектом сердец контрольных животных. Через 15 минут гиперкальциевой перфузии систолическое давление в левом желудочке у них возрастало с 96,2 (93,1; 98,3) мм рт. ст. до 114,4 (107,2; 121,4) мм рт. ст., а диастолическое возрастало в 1,6 раза — с 3,8 (3,6; 3,9) до 6,3 (5,6; 6,8) мм рт. ст.

Сердца животных, у которых моделировали панкреонекроз, на гиперкальциевую перфузию отвечали отрицательным инотропным эффектом — статистически значимым снижением систолического давления в желудочке в 2 раза и 3-кратным увеличением диастолического давления через сутки, 4-кратным — через 7 суток: с 4,7 (4,2; 4,9) до 17,5 (16,4; 18,6) мм рт. ст.

Таким образом, после моделирования панкреонекроза повышается зависимость сократительной функции сердца от концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе. Как известно, в нормальных условиях увеличение содержания Ca^{2+} во внешней среде и саркоплазме активирует Са-АТФазу сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, увеличивает темп поглощения Ca^{2+} этими мембранными структурами. Нарушение этой нормальной реакции у сердец животных, перенесших панкреонекроз, свидетельствует о повреждении Са-насоса, ответственного за сокращение и расслабление сердечной мышцы.

Другим очень важным патогенетическим фактором панкреатогенной кардиодепрессии является гипоксия. Правомерность этого положения подтверждают результаты перфузии изолированных сердец раствором Кребса-Хензеляйта, pO_2 которого был снижен с 600 до 150 мм рт. ст. В контрольной серии в первую минуту гипоксической перфузии снижение систолического давления происходило без увеличения диастолического давления, т.е. без явлений контрактуры. Со 2–3-й минуты диастолическое давление начинало постепенно возрастать с 3,8 (3,6; 3,9) мм рт. ст. и через 15 мин достигало 11,4 (10,5; 12,1) мм рт. ст., что свидетельствует о постепенном развитии

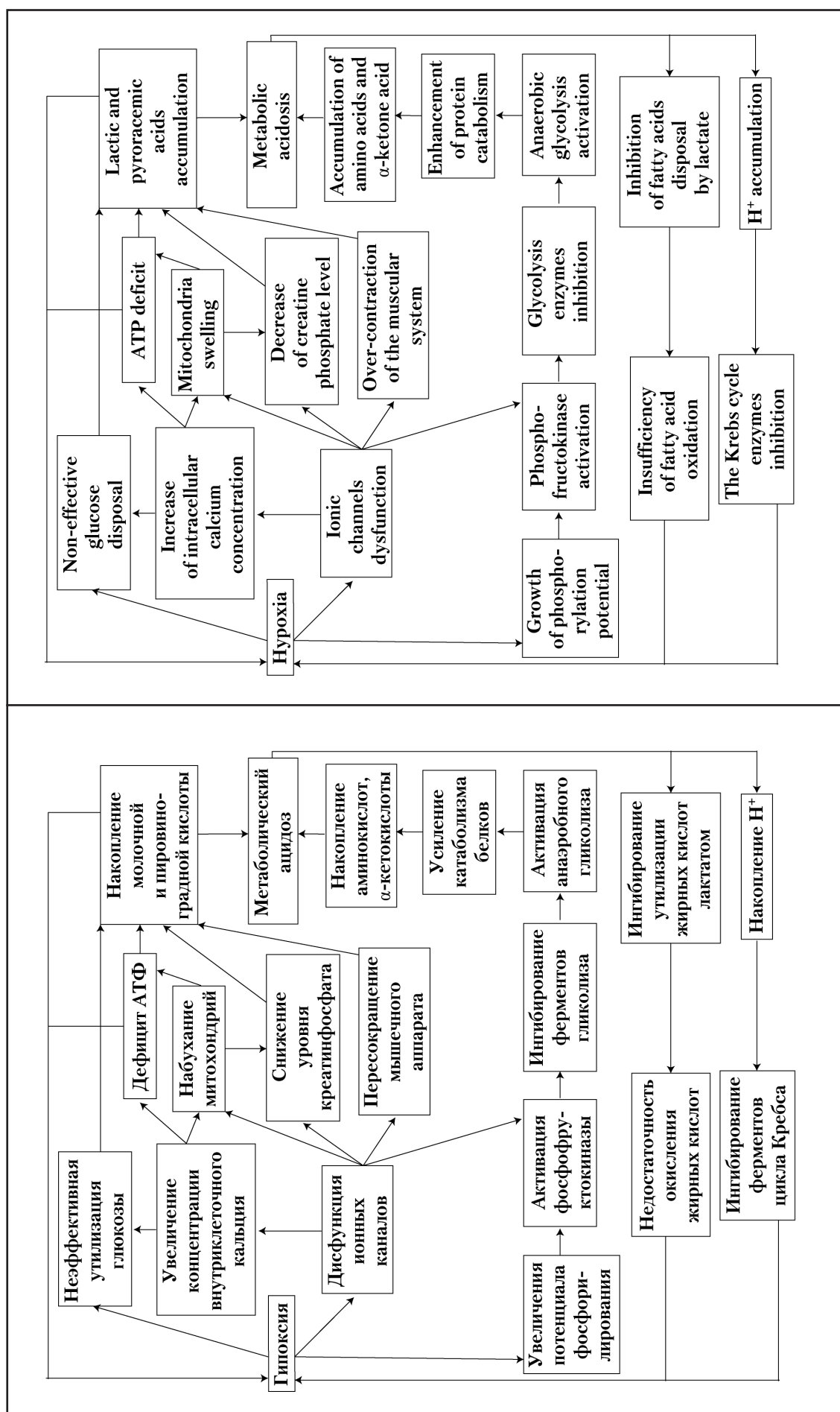
the negative inotropic effect, doubled statistically significant reduction of the systolic pressure in the ventricle, and tripled increase of the diastolic blood pressure in a day and 4-fold increase after 7 days, from 4.7 (4.2; 4.9) to 17.5 (16.4; 18.6) mm Hg.

Thus, after the simulation of pancreatonecrosis, the dependence of the cardiac contractile function from Ca^{2+} concentration in perfusate was increased. It is known that in the normal conditions the increase level of Ca^{2+} in the ambient and in the sarcoplasm activates Ca-ATPase of sarcolemma and sarcoplasmic reticulum and magnifies the absorption rate of Ca^{2+} by the membrane structures. Alteration of this response in the hearts of rats with induced pancreatic necrosis demonstrate the damage of the Ca-pump responsible for the contraction and relaxation of the heart muscle.

Hypoxia is another important pathogenetic factor of development of pancreatogenic cardiac depression. The validity of this point was verified by studies of isolated hearts perfusion with Krebs-Henseleit buffer without glucose, in which pO_2 dropped down from 600 to 150 mmHg. In the control group during the first minute of the hypoxic perfusion the lowering of the systolic blood pressure was not accompanied by the raising the diastolic blood pressure, i.e., without the phenomena of contracture. 2–3 minutes later the diastolic pressure started gradual elevation from 3.8 (3.6; 3.9) mmHg and in 15 minutes it reached 11.4 (10.5; 12.1) mmHg, indicating the gradual development of hypoxic contracture. Systolic blood pressure dropped by 2.1-fold.

In the hearts of experimental animals with pancreatic necrosis the damaging effect of hypoxia was most significant; contractures developing from the first minutes of hypoxic perfusion stipulated the elevation of the diastolic blood pressure by 2.6 times in a day, by 2.9 times in 7 days, and by 2.3 times in a month. A 15-minute hypoxic perfusion significantly reduced the systolic pressure in the left ventricle by 1.8-fold in a day, by 1.9-fold in 7 days, and by 2.8-fold from 67.5 (63.1; 69.5) mmHg to 24.1 (22.5; 26.6) mm Hg in a month. Thus, pancreatic necrosis reduces the cardiac resistance to hypoxia, particularly at the level of Ca-pump of sarcolemma and sarcoplasmic reticulum.

Recovery of myocardial contractile function of the left ventricle after hypoxia elimination went differently. Reoxygenation after hypoxic perfusion enhanced the reduction of systolic and diastolic pressure in the left ventricle of the isolated rat hearts. Analyzing the recovery process after hypoxic cardiac perfusion the dependence from the simulation of acute destructive pancreatitis was clearly observed. Elevation of the systolic blood pressure by 5%–10% in average was evidently registered. On the other hand, the diastolic pressure decreased in dynamics and tended to the parameters in the control group, however, it was less than the restoration of the car-



Блок-схема формирования порочного круга на клеточном уровне вследствие развития кислородной недостаточности кардиомиоцитов (на основе литературных данных и результатов собственных исследований).
Flow chart for a vicious circle formation at the cellular level due to the development of cardio myocytes hypoxia (based on the data published and the results of studies carried out).

Таблица 2. Влияние острого деструктивного панкреатита на потребление глюкозы и выход АсАТ в коронарный проток изолированных сердец ($M \pm \sigma$).**Table 2. Effect of acute destructive pancreatitis on glucose intake and AST release into the coronary flow of isolated hearts ($M \pm \sigma$).**

Groups of animals	Glucose, nM/min·g	AST, IU/min·g
1 ($n=16$)	126±6.8*	404±20.1*
2 ($n=19$)	132±7.2*	343±18.4*
3 ($n=21$)	145±9.3*	213±16.5
Control ($n=10$)	109±5.8	216±10.1

Note: * — $P < 0.05$ versus control.**Примечание:** Glucose, nM/min·g — глюкоза, нмоль/мин·г; AST, IU/min·g — АсАТ, МЕ/мин·г. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю.

гипоксической контрактуры. Систолическое давление уменьшилось в 2,1 раза.

Для сердец животных с панкреонекрозом повреждающий эффект гипоксии оказался более глубоким: контрактуры, развиваясь с первых минут гипоксической перфузии, обуславливали повышение диастолического давления через сутки в 2,6 раза, через 7 суток — в 2,9 раза, а через месяц — 2,3 раза. 15-минутная гипоксическая перфузия статистически значимо уменьшала систолическое давление в левом желудочке сердца через сутки в 1,8 раза, через 7 суток — в 1,9 раза, а через месяц — в 2,8 раза: с 67,5 (63,1; 69,5) мм рт. ст. до 24,1 (22,5; 26,6) мм рт. ст. Таким образом, панкреонекроз снижает резистентность сердца, в частности — Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, к гипоксии.

Восстановление сократительной функции миокарда левого желудочка сердца после устранения гипоксии происходило по-разному. В частности, реоксигенация после гипоксической перфузии способствовала повышению систолического и снижению диастолического давления в левом желудочке изолированных сердец крыс. При анализе восстановления силовых показателей сокращений сердца после гипоксической перфузии четко прослеживали зависимость от момента моделирования острого деструктивного панкреатита. Отчетливо выявляли увеличение систолического давления в среднем на 5–10%. Диастолическое давление, напротив, в динамике уменьшалось и стремилось к показателям контрольной группы, однако это происходило в меньшей степени, чем восстановление систолической функции сердец, свидетельствуя о сохранении остаточных явлений гипоксической контрактуры миокарда. Закономерно предположить, что столь разнонаправленные временные изменения чувствительности к гипоксии изолированных сердец животных, у которых моделировали острый деструктивный панкреатит, индуцированы дополнительным воздействием панкреатогенных факторов (рисунок), появившихся в крови и тканях этих животных и оказывавших кардиотропное влияние [12].

В этих же исследованиях одновременно с регистрацией сократительной функции миокарда

diac systolic function, indicating on keeping of residual effects of hypoxic myocardial contraction. It has been supposed, that such multidirectional temporary changes of sensitivity to hypoxic isolated rat hearts, where acute destructive pancreatitis was simulated, were induced by additional pancreatogenic factors exposure (Figure), detected in the blood and tissues of animals and having a cardiotropic impact [12].

In these studies, myocardial contractile function and AST release from cardiomyocytes into the coronary flow and glucose consumption by 1 mmHg of the developed pressure were observed (Table. 2). Leakage of enzymes into the coronary flow a day after the simulation of pancreatic necrosis was increased by 87%, and by 59% was over a control values a week later, reflecting alterations of sarcolemma of cardiomyocytes and AST release in the perfusate, which did not differ from the control group a month later.

Under cardiac hypersensitivity to oxygen insufficiency, the deficit of energy supply for cardiomyocytes, inadequate mechanisms for maintaining of Ca optimum concentration in cytoplasm became evident. It could be assumed that the mitochondrial dysfunction and destabilization of mitochondrial membranes [13, 14] exacerbate the deficit of energy-rich synthesis [15, 16]. Mitochondrial dysfunction did exist because of evidence of wasteful consumption of glucose by the rat hearts in necrotizing pancreatitis: a day intake of glucose by the left ventricle per each mmHg increased by 21% in 7 days and by 33% in a month later.

Conclusion

Most important pathogenetic factors of metabolic alterations in the heart that led to development of prolong cardiac depression included hypoxia, cardiomyocyte membrane destruction, mitochondrial dysfunction, early endotoxemia and reactive oxidative species [12, 14]. These factors and their negative impact on the heart were discovered by assessing the impact of blood components of rats with acute destructive pancreatitis on the intact hearts. Presumably, the influence of various pathogenic factors on the metabolism and the structural integrity

определяли выход АсАТ из кардиомиоцитов в коронарный проток и потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления (табл. 2). Утечка ферментов в коронарный проток через сутки после моделирования панкреонекроза возросла на 87%, через неделю превышала контрольный уровень на 59%, что косвенно указывало на повреждение сарколеммы кардиомиоцитов, а через месяц выход АсАТ в перфузат не отличался от контроля.

В условиях повышенной чувствительности сердца к кислородной недостаточности, дефицита субстратов энергетического обеспечения кардиомиоцитов, неполноценности механизмов поддержания оптимальной концентрации цитоплазматического кальция логично предположить дисфункцию митохондрий и дестабилизацию митохондриальных мембран [13, 14], которые, с одной стороны, еще больше усиливают дисбаланс внутриклеточного кальция, с другой стороны, усугубляют дефицит синтеза макроэргов [15, 16]. Отражением митохондриальной дисфункции было неэкономное расходование глюкозы сердцами животных при панкреонекрозе: через сутки потребление глюкозы на каждый мм рт. ст. развиваемого левым желудочком сердца возрастало на 15,5%, через 7 суток — на 21%, а через месяц — на 33%.

Заключение

Таким образом, выявленное временное различие силовых и скоростных параметров сокращения миокарда, утечки ферментов в коронарный проток и утилизации глюкозы митохондриями может быть обусловлено различным по времени влиянием на миокард патогенных факторов панкреатогенного и непанкреатогенного происхождения [12]. На наш взгляд, важнейшими патогенетическими факторами функционально-метаболических повреждений сердца с формированием длительной кардиодепрессии являются гипоксия, деструкция мембран кардиомиоцитов, нарушение биоэнергетики вследствие митохондриальной дисфункции, а также — эндотоксемия и активация процессов свободно-радикального окисления [12, 14]. Эти факторы и их негативное влияние на сердце были установлены благодаря оценке изолированного влияния компонентов крови крыс с острым деструктивным панкреатитом на интактные сердца. Вероятно, влияние различных патогенных факторов на метаболизм и структурную целостность кардиомиоцитов со временем не уменьшается, а приобретает новые количественные и качественные проявления. В дополнение к известным механизмам, оказывающим повреждающее действие на миокард при остром развитии воспаления поджелудочной железы присоединяются новые патогенные факторы, такие как аутоиммунная вторичная альтерация и разрастание соединительной ткани [17].

of cardiomyocytes have not been reduced during the time, however, new quantitative and qualitative manifestations are observed. In addition to known mechanisms of myocardium damage in rats with induced acute pancreatitis, novel pathogenic factors such as autoimmune secondary alteration and connective tissue proliferation have been added [17].

Our study revealed the regularities in power and rate parameters in isolated isovolumic heart in rats under permanent monitoring of the main parameters of heart function during prolonged time frame following modeling of acute destructive pancreatitis.

The shifting of key pathogenetic factors effecting the cardiac tissue was registered. In acute pancreatitis, the signs of cardiomyocyte alterations by aggressive pancreatic enzymes, a myocardial depression factor, and toxins initially prevailed. Hypoxic damages and inflammation lesions of vascular wall manifested in excessive proliferation of the connective tissue cells in the myocardium seem to play a dominant role in acute pancreatitis [12, 17]. Then, the changing the dominant dysfunction of myocardium in early acute destructive pancreatitis to systolic dysfunction occurred, that could be considered as a consequence of a later inflammation within the pancreas. However, if the diastolic dysfunction was mainly associated with damage of calcium pumps and imbalance in the system of pro- and anti-oxidants [17, 18], the cause of systolic dysfunction appeared to be alterations in oxidation-reduction processes stipulating the inefficient metabolism of glucose as an energy substrate.

В ходе проведенного исследования были выявлены закономерности изменения силовых и скоростных параметров работы изолированного изоволюмически сокращающегося сердца крыс с контролем основных параметров его функционирования и учета давности моделирования острого деструктивного панкреатита и стадии его развития. Отмечена стадийная смена ключевых патогенетических факторов, воздействующих на сердечную ткань. В период острого воспаления превалируют признаки альтеративного повреждения кардиомиоцитов агрессивными компонентами — панкреатическими ферментами, фактором депрессии миокарда, токсинами, в период же хронизации процесса в поджелудочной железе превалирующую роль приобретают гипоксические повреждения и воспалительное поражение сосудистой стенки, реализующиеся в избыточном разрастании соединительной ткани в миокарде [12, 17]. Отмечена характерная смена превалирования диастолической дисфункции миокарда на ранних сроках острого деструктивного панкреатита на систолическую дисфункцию, наблюдаемую на поздних стадиях развития воспаления в подже-

лудочной железе. При этом, если диастолическая дисфункция в основном связана с повреждением кальциевых насосов и дисбалансом в системе про- и антиоксидантов [18, 19], то причиной систоли-

ческой дисфункции являются нарушения окислительно-восстановительных процессов, обуславливающих неэффективное использование глюкозы в качестве энергетического субстрата.

Литература

1. Литвин А.А. Инфицированный панкреонекроз. М.: Интеграция; 2011: 240.
2. Порядин Г.В., Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И., Потянова И.В., Турыгина С.А. Системные факторы прогрессирования острого панкреатита. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 46–50. PMID: 26571807
3. Кригер А.Г., Владимиров В.Г., Андрейцев И.Л., Серегин Р.В., Макарова Е.Е. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2004; 2: 18–22. PMID: 14983147
4. Алиев С.В., Алиев Э.С. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2015; 8: 64–69. PMID: 26410891
5. Винник Ю.С., Миллер С.В., Теплякова О.В. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова*. 2009; 168 (6): 16–20. PMID: 20209984
6. Werner J., Büchler M.W. Infections complications in necrotizing pancreatitis. *Zentrabl. Chir*. 2007; 132 (5): 433–437. PMID: 17907086
7. Кизжаева Е.С. Системные шкалы в оценке полиорганной недостаточности при остром панкреатите. *Рос. мед. журнал*. 2006; 4: 49–52.
8. Долгих В.Т., Морозов С.В., Иванов К.А., Ершов А.В. Способ моделирования панкреонекроза в эксперименте. Патент РФ на изобретение № 2290702.
9. Fallen E.L., Elliot W.C., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Appl. Physiol*. 1967; 22 (4): 836–839. PMID: 6023203
10. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002: 203.
11. Меерсон Ф.З., Долгих В.Т. Предупреждение повреждений сердца оксигенирующим натрием при терминальных состояниях, вызванных острой кровопотерей. *Кардиология*. 1982; 22 (10): 38–44. PMID: 7176316
12. Ершов А.В., Долгих В.Т. Влияние панкреатогенных факторов на сократимость и метаболизм изолированного сердца крысы. *Сибирский мед. журнал*. 2015; 6: 23–30.
13. Долгих В.Т., Ершов А.В., Шикунова Л.Г. К патогенезу сердечной недостаточности при панкреонекрозе (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (3): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-39>
14. Окороков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Медицинская литература; 2002: 464.
15. Толстой А.Д., Гольцов Р.В. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60>
16. Давыдов В.Г. Роль апоптоза ацинарных клеток поджелудочной железы в патогенезе острого панкреатита. *Казанский мед. журнал*. 2004; 85 (5): 377–379.
17. Ершов А.В. Роль гипоксических повреждений миокарда в развитии сердечной недостаточности при панкреонекрозе. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2009; 4: 17–20. PMID: 20143525
18. Lalmanach G., Naudin C., Lecaillon F., Fritz H. Kininogens: more than cysteine protease inhibitors and kinin precursors. *Biochimie*. 2010; 92 (11): 1568–1579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2010.03.011>. PMID: 20346387

Поступила 05.09.2015

References

1. Litvin A.A. Infitsirovannyi pankreonekroz. [Infected pancreonecrosis]. Moscow: Integratsiya; 2011: 240. [In Russ.]
2. Poryadin G.V., Vlasov A.P., Anashkin S.G., Vlasova T.I., Potyanova I.V., Turygina S.A. Sistemnye faktory progressirovaniya ostrogo pankreatita. [Systemic factors of acute pancreatitis advance]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2015; 59 (2): 46–50. PMID: 26571807. [In Russ.]
3. Kriger A.G., Vladimirov V.G., Andreitsev I.L., Seregin R.V., Makarova E.E. Lechenie pankreonekroza s porazheniem zabryushinnoi kletchatki. [Treatment of pancreonecrosis with lesion of retroperitoneal adipose tissue]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova*. 2004; 2: 18–22. PMID: 14983147. [In Russ.]
4. Aliev S.V., Aliev E.S. Nereshennyye voprosy khirurgicheskoi taktiki pri infitsirovannom pankreonekroze. [Unsolved issues of surgical treatment of infected pancreonecrosis]. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova*. 2015; 8: 64–69. PMID: 26410891. [In Russ.]
5. Vinnik Yu.S., Miller S.V., Teplyakova O.V. Sovershenstvovanie differentsialnoi diagnostiki i prognozirovaniya techeniya destruktivnykh form ostrogo pankreatita. [Improvement of differential diagnostics and prognostication of the course of destructive forms of acute pancreatitis]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova*. 2009; 168 (6): 16–20. PMID: 20209984. [In Russ.]
6. Werner J., Büchler M.W. Infections complications in necrotizing pancreatitis. *Zentrabl. Chir*. 2007; 132 (5): 433–437. PMID: 17907086
7. Kizhaeva E.S. Sistemnye shkaly v otsenke poliorgannoi nedostatochnosti pri ostrom pankreatite. [Systemic scales in the evaluation of multipleorgan dysfunction in acute pancreatitis]. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2006; 4: 49–52. [In Russ.]
8. Dolgikh V.T., Morozov S.V., Ivanov K.A., Ershov A.V. Sposob modelirovaniya pankreonekroza v eksperimente. Patent RF na izobretenie № 2290702. [Methods of pancreonecrosis experimental modelling. RF patent for invention № 2290702]. [In Russ.]
9. Fallen E.L., Elliot W.C., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Appl. Physiol*. 1967; 22 (4): 836–839. PMID: 6023203
10. Dolgikh V.T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroi smertelnoi krvopotere. [Heart damage and protection in acute lethal blood loss]. Омск; 2002: 203. [In Russ.]
11. Meyerson F.Z., Dolgikh V.T. Preduprezhdenie povrezhdenii serdtsa oksibutiratom natriya pri terminalnykh sostoyaniyakh, vyzvannykh ostroi krvopotere. [Prevention of heart damage of sodium oxybutyrate in terminal states caused by acute blood loss]. *Kardiologiya*. 1982; 22 (10): 38–44. PMID: 7176316. [In Russ.]
12. Ershov A.V., Dolgikh V.T. Vliyanie pankreatogennykh faktorov na sokratimost i metabolism izolirovannogo serdtsa krysy. [Influence of pancreatogenic factors on isolated rat heart contractility and metabolism]. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015; 6: 23–30. [In Russ.]
13. Dolgikh V.T., Ershov A.V., Shikunova L.G. K patogenezu serdechnoi nedostatochnosti pri pankreonekroze (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [To the pathogenesis of heart failure in pancreonecrosis: experimental study. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (3): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-39>. [In Russ.]
14. Okorokov A.I. Diagnostika boleznei vnutrennikh organov. t.6. Diagnostika boleznei serdtsa i sosudov. [Diagnosis of internal diseases. v.6. Diagnosis of heart and vascular diseases]. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2002: 464. [In Russ.]
15. Tolstoy A.D., Goltsov R.V. Vozmozhnosti «obryva» destruktivnogo protsesa na rannikh stadiyakh pankreonekroza. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The potentialities of abolition of a destructive process in early pancreonecrosis. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (3): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60>. [In Russ.]
16. Davydov V.G. Rol apoptoza atsinarnykh kletok podzheludochnoi zhelezy v patogeneze ostrogo pankreatita. [Role of apoptosis of acinar pancreatic cells in the pathogenesis of acute pancreatitis]. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004; 85 (5): 377–379. [In Russ.]
17. Ershov A.V. Rol gipoksicheskikh povrezhdenii miokarda v razvitiy serdechnoi nedostatochnosti pri pankreonekroze. [Role of myocardial hypoxic lesions in the development of heart failure in the presence of pancreonecrosis]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2009; 4: 17–20. PMID: 20143525. [In Russ.]
18. Lalmanach G., Naudin C., Lecaillon F., Fritz H. Kininogens: more than cysteine protease inhibitors and kinin precursors. *Biochimie*. 2010; 92 (11): 1568–1579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2010.03.011>. PMID: 20346387

Submitted 05.09.2015

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ПЕРОЛОМАХ БЕДРА И КОСТЕЙ ТАЗА. ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ КОРРЕКЦИИ

Ю. П. Орлов^{1,2}, А. В. Иванов², В. Т. Долгих¹, Н. В. Говорова^{1,2}, В. Н. Лукач^{1,2}

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

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск
Россия, 644119, ул. Перелета, 9

Free Radical Oxidation Induced by Iron Metabolism Disorder in Femoral and Pelvic Fractures and Potential for Its Correction

Y. P. Orlov, A. V. Ivanov, V. T. Dolgih, N. V. Govorova, V. N. Lukach

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

² City Clinical Emergency Hospital N1,
9, Pereleta St., Omsk 644099, Russia

Цель. Определить патогенетическую значимость ионов железа в активации процессов свободно-радикального окисления при травматической болезни и обосновать эффективность использования десферала в комплексной терапии этой патологии.

Материалы и методы. Изучен обмен железа и интенсивность процессов свободно-радикального окисления у 30 травмированных пострадавших. Пострадавшие были рандомизированы с учетом пола, возраста и тяжести травмы на две группы. В I группу ($n=15$) вошли травмированные, которым проводили стандартную интенсивную терапию. Во II группу ($n=15$) включены пострадавшие, которым в программу интенсивной терапии травматической болезни включали десферал в дозе 8 мг/кг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. Контрольная группа представлена 10 здоровыми лицами того же возраста. При госпитализации, а также на 3-и—5-е сутки исследовали концентрацию общего и свободного гемоглобина, сывороточного железа и трансферрина, общую антиоксидантную активность сыворотки крови, интенсивность процессов свободно-радикального окисления методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, показатели системы гемостаза. Параметры системной гемодинамики исследовали методом интегральной реовазографии. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Biostat и MS Excel. Результаты представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для проверки гипотез использовали критерии Стьюдента (t) и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — $p=0,05$.

Результаты. Установлено, что при травматической болезни нарушения обмена железа сопровождаются внутри- и внесосудистым гемолизом, избытком ионов восстановленного железа, которые катализируют реакции свободно-радикального окисления, обуславливают недостаточность антиоксидантной системы и нарушения в системе гемостаза и центральной гемодинамики.

Заключение. Использование десферала способствует снижению в сыворотке крови уровня восстановленного железа, уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления, устранению расстройств, как в системе гемостаза, так и системной гемодинамики, что подтверждает патогенетическую роль ионов железа в развитии травматической болезни.

Ключевые слова: травматическая болезнь; обмен железа; антиоксидантная активность; десферал

Адрес для корреспонденции:

Юрий Орлов
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

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

Objective: To determine the pathogenic significance of iron ions in the activation of free radical oxidation in traumatic disease and evaluate the efficacy of Desferal in the complex therapy of patients with femoral and pelvic fractures.

Materials and methods. Iron metabolism and the intensity of free radical oxidation have been studied in 30 patients with traumas. The patients were randomized into two groups by gender, age and the severity of injury. Group I ($n=15$) included the injured patients who received the standard intensive therapy. Group II ($n=15$) included the patients who were treated with Desferal of 8 mg/kg twice daily in 12 hours along with the intensive therapy. The control group comprised of 10 healthy individuals of the same age. The concentration of total and free hemoglobine, serum iron, transferrin, total antioxidant activity of blood serum, the intensity of free radical oxidation by the Fe^{2+} -induced chemiluminescence and hemostatic parameters were studied on admittance as well as on 3rd and 5th day of hospitalization. The parameters of systemic hemodynamics were checked by integral rheovasography. Statistical processing of data was carried out using Biostat and MS Excel software. The results were presented as a mean and standard deviation ($M \pm \sigma$). The Student's (t) and Mann-Whitney tests were used to prove the hypotheses. The critical level of significance was $P=0.05$.

Results. It was determined that the disorders of iron metabolism in patients with traumatic disease were accompanied by intra- and extravascular hemolysis, the excess of reduced iron ions catalyzing the free radical oxidation, and failure of antioxidant system and disorders of hemostatic system and central hemodynamics. Desferal lowered the level of reduced iron in blood serum, diminished the intensity of free radical oxidation and eliminated the disorders in hemostasis and systemic hemodynamics.

Conclusion. Data confirm the pathogenic role of iron ions in the development of traumatic disease and demonstrate the potential of Desferal to correct the trauma-induced alterations of oxidant-antioxidant system in patients with femoral and pelvic fractures.

Key words: traumatic disease; iron metabolism; antioxidant activity; Desferal

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-26-34

Введение

При критических состояниях, как установлено, отмечается активация процессов свободно-радикального (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. Травматическая болезнь (ТБ) индуцируется множественными переломами длинных трубчатых костей, костей таза, что сопровождается выходом крови во внесосудистое пространство с формированием межтканевых, внутриполостных и забрюшинных гематом, в которых эритроциты подвергаются гемолизу [3]. Освободившиеся при этом ионы Fe^{2+} нарушают равновесие между прооксидантами и антиоксидантами, увеличивают продукцию активных форм кислорода, усугубляя оксидативный стресс [3]. В результате гемолиза эритроцитов освобождается от 600 до 1000 мг железа, но система транспорта и его утилизации может перенести только от 50,1 до 98,4 мг [3, 4]. Железо разрушенных эритроцитов длительное время остается в тканях и недоступно для трансферрина. Таким образом, при ТБ в раннем периоде резко увеличивается концентрация ионов Fe^{2+} в циркулирующей крови в результате их всасывания из гематом. На сегодняшний день избыток ионов несвязанного железа можно устранить с помощью лекарственных препаратов — хелаторов, которые широко используются в гематологической практике. В данном случае десферал, как представитель хелаторов железа, наиболее быстро связывает Fe^{2+} , образуя при этом ферриоксамин, являющийся водорастворимым соединением. Важен тот факт, что связывание свободного железа десфера-

Introduction

The activation of free radical oxidation (FRO) and lipid peroxidation (LPO) are common in critical illness [1, 2]. Traumatic disease (TB) is induced by multiple fractures of long and pelvic bones and accompanied by blood release into the extravascular space with further development of intertissue, intracavitary and retroperitoneal hematomas where the erythrocytes are exposed to hemolysis [3]. Released Fe^{2+} ions alter the balance between pro-oxidants and antioxidants increasing the production of reactive oxygen intermediates that aggravate the oxidative stress [3]. Due to erythrocyte hemolysis, 600 to 1000 mg of iron is released, however, the transport and utilization systems are capable to transfer only limited number of Fe^{2+} ions varying from 50.1 to 98.4 mg [3, 4]. Iron in destroyed red blood cells remains in the tissues for a long time and is not available for transferrin. Thus, in early TB Fe^{2+} ions concentration in the circulating blood dramatically increases due to their absorption from hematomas. Currently, the excess of unbound iron ions can be eliminated by chelators, which are widely used in hematology. In this case, an iron chelator desferal binds Fe^{2+} with ferrioxamine that is a water-soluble compound. The most important fact is that the free iron binding by desferal is much stronger than binding by transferrin (desferal 0.01 mg binds 9.35 mg of elemental iron). According to E. Cadet et al., desferal binds iron and rapidly penetrates into the extracellular fluid, cells and mitochondria thus reducing the effect of iron on lipid peroxidation [5]. Therefore, the burning issue is to reveal and confirm the damaging effect of iron ions

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 1. Распределение травмированных пациентов по группам абс. (%).
Table 1. Randomization of injured patients into groups abs. (%)

Parameters	Values of parameters in groups	
	I (n=15)	II (n=15)
Age, yeas	33.8±6.2	36.3±5.4
Gender:		
male	8 (53.3)	10 (66.6)
female	7 (46.7)	5 (33.4) ($\chi^2=0.1$; $d_f=1$; $P=0.05$)
Trauma:		
pelvic fracture	15 (100)	15 (100)
femoral fracture	11 (73)	12 (80)
fracture of both femoral bones	13 (86.6)	13 (86.6)
ribs fracture with hemopneumothorax development	7 (46.7)	9 (60)
Volume of infusion therapy, ml (colloids/crystalloids/FFP/packed RBCs):		
1 st day	1500/1500/500/500	1500/1500/500/500
3 ^d day	1000/1500/500/—	1500/1500/500/—
5 th day	500/2000/—/—	500/2000/—/—
ALV, patients/days	6/25(40%)	4/25(26.6%)
APACHE II, score		
1 st day	17.1±1.4	17.4±2.2
3 ^d day	16.7±2.3	13.4±2.5
5 th day	9.8±2.6	8.3±2.7

Note: FFP — fresh frozen plasma; packed RBCs — packed red blood cells. No statistically significant differences among groups.

Примечание: Для таблиц 1—4: Parameters — показатели; Values of parameters in groups — значения показателей в группах; day — сутки. Age, yeas — возраст, лет; Gender: male, female — пол: мужчины, женщины; Trauma — травма; pelvic fracture — перелом костей таза; femoral fracture — перелом бедренной кости; fracture of both femoral bones — перелом 2 бедренных костей; ribs fracture with hemopneumothorax development — перелом ребер с формированием гемопневмоторакса; Volume of infusion therapy, ml (colloids/crystalloids/FFP/packed RBCs) — Объем инфузионной терапии, мл (коллоиды/кристаллоиды/свежезамороженная плазма/эритроцитарная масса); ALV, patients/days — ИВЛ, человек/суток; score — баллы (здесь и в табл. 2). Статистически значимых различий между группами нет.

лом происходит намного сильнее, чем это делает трансферрин (0,01 мг десферала связывает 9,35 мг элементарного железа). По мнению E. Cadet et al., быстро проникая во внеклеточную жидкость, в клетку и митохондрии, десферал связывает железо и тем самым снижает влияние железа на активацию процессов перекисного окисления липидов [5]. В этой связи актуальным представляется выявление механизма повреждающего действия ионов железа, как эндогенного токсиканта и активного «участника» активации процессов липопероксидации, обуславливающих развитие полиорганной недостаточности при критических состояниях в связи с обширными травматическими повреждениями [3].

Цель исследования — определить патогенетическую значимость ионов железа в активации процессов свободно-радикального окисления при травматической болезни и обосновать эффективность использования десферала в комплексной терапии этой патологии.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 30 пострадавших с ТБ (13 женщин и 17 мужчин) в возрасте 34,3±2,7 лет, поступавших с переломами бедренных костей, ребер и костей таза, сопровождавшихся обширными межмышечными гематомами и гемопневмотораксом (табл. 1).

Тяжесть общего состояния оценивали по шкале APACHE II. Пациенты были рандомизированы с учетом пола, возраста и тяжести травмы на две группы.

as an endogenous toxicant and an active «participant» of stimulation of lipid peroxidation stipulating the development of multiple organ failure in critical illness following the traumatic injury [3].

The objective of the study was to determine the pathogenic significance of iron ions in activation of free radical oxidation in TD and to evaluate the desferal efficacy in the complex therapy of patients with trauma.

Materials and Methods

30 patients with TD were examined and treated (13 women and 17 men) aged 34.3±2.7 admitted to the hospital with femoral, ribs and pelvic fractures accompanied by extensive intramuscular hematomas and hemopneumothorax (Table 1).

The severity of the general condition was evaluated by APACHE II scale. Patients were randomized into two groups by gender, age and trauma severity. All patients were treated by a standard mode of therapy including the infusion with well-balanced polyionic crystalloids (sterofundin) and colloids (voluven) taking into consideration the extend of blood loss, packed red cells or washed erythrocytes when indicated, as well as the antibacterial and symptomatic therapy (carbapenems (up to 4 gr/daily; omez 40 mg/daily, narcotic analgesics, anti-coagulants (clexane 0.4 s/c). Group I (n=15) included the injured patients who received the standard intensive therapy. Group II (n=15) included the patients who were treated with desferal, 8 mg/kg twice daily in 12 hours along with the intensive therapy. The control group consisted of 10 healthy individuals of the same age.

Всем пациентам назначали базовый объем терапии, включавшей инфузию сбалансированных полиионных кристаллоидов (стерофундин) и коллоидов (волювен) с учетом объема кровопотери, эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов при наличии показаний, антибактериальную и симптоматическую терапию (карбапенемы (до 4 г в сутки, омега 40 мг в сутки, наркотические анальгетики, антикоагулянты — клексан 0,4 п/к). В I группу ($n=15$) вошли пациенты с ТБ, которым проводили интенсивную терапию в стандартном объеме. Во II группу ($n=15$) были включены пациенты, которым в программу интенсивной терапии ТБ дополнительно был включен десферал. Его вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. Контрольная группа — 10 здоровых лиц того же возраста.

Критерии включения: возраст до 45 лет; наличие переломов бедренной кости, костей таза и ребер; гемопневмоторакс; ранняя госпитализация (до 3 часов с момента получения травмы); тяжесть общего состояния не более 20 баллов по шкале APACHE II, клинико-лабораторные критерии травматического шока I–II степени; содержание гемоглобина в крови на момент госпитализации более 60 г/л.

Критерии исключения: возраст более 45 лет; тяжелые повреждения головного мозга; хронические заболевания сердца, легких и печени; поздняя госпитализация (более 3 часов с момента получения травмы); клинико-лабораторные критерии травматического шока III–IV степени; тяжесть общего состояния более 20 баллов по шкале APACHE II; необходимость в вазопрессорной поддержке; концентрация общего гемоглобина на момент госпитализации менее 60 г/л.

При госпитализации, а также на 3-и 5-е сутки исследовали концентрацию общего и свободного гемоглобина (СГ), количество эритроцитов, концентрацию сывороточного железа (СЖ) с помощью реактивов компании «ДИАСИС», трансферрина (Тф) на автоматическом анализаторе «Konelab-20», билирубина, активность печеночных ферментов, общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови с помощью реактивов фирмы ЗАО «БиоХимМак». Активность антиоксидантной системы выражали в мкмоль/л. Диапазон значений: <280 мкмоль/л — низкая антиоксидантная способность; 280–320 мкмоль/л — средняя антиоксидантная способность; >320 мкмоль/л — высокая антиоксидантная способность. Методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (Fe^{2+} -ХЛ) изучали интенсивность процессов СРО по методу Р. Р. Фархутдинова [7], где регистрировали следующие значения: спонтанную светимость (усл. ед.), светосумму (усл. ед.×мин) и латентный период, отображающий соотношение прооксидантов и антиоксидантов в изучаемой системе, быструю вспышку (усл. ед.), амплитуда которой пропорциональна интенсивности процессов СРО. Исследовали протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), АЧТВ и концентрацию фибриногена [6]. Параметры системной гемодинамики изучали посредством интегральной реографии по Тищенко, при этом определяли ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), а также общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), объем циркулирующей крови (ОЦК) и объем внутриклеточ-

Inclusion criteria were age 45 years old; hip, rib and pelvic fractures; hemopneumothorax; early hospitalization (less than 3 hours after trauma); the severity of the general condition not more than 20 scores by APACHE II scale, clinical and laboratory criteria for the traumatic shock I–II; hemoglobin over 60g/l at admission.

Exclusion criteria were: age over 45 years old; severe brain damages; chronic heart, lung and liver diseases; late hospitalization (more than 3 hours after the trauma); clinical and laboratory criteria for traumatic shock III–IV; the severity of general condition more than 20 scores on APACHE II scale; need for vasopressor support; total hemoglobin less than 60 g/l at admission.

At admission and on the 3rd and 5th days the following parameters were investigated: total and free hemoglobin (FH), number of red blood cells, serum iron (SI) (with the aid of reagents of «DIASIS» company), transferrin (TF) (with the aid of automatic analyzer «Konelab-20»), bilirubin, liver enzymes, and total antioxidant activity (TAA) by using ZAO «BioKhimMak» reagents. The integral antioxidant activity was expressed in mcmol/l. Values of parameters varied: from <280 mcmol/liter (low antioxidant capacity) to 280–320 mcmol/l (average antioxidant capacity) and to > 320 mcmol/l (high antioxidant capacity). Using the Fe^{2+} -induced chemiluminescence (Fe^{2+} -CL) FRO intensity was studied by method developed by P.P. Farkhutdinov and collaborators [7], in which the following values were determined: spontaneous luminescence (RVU), summarized luminescence («light sum») ($\text{RVU} \times \text{min}$) and a latent period demonstrating the ratio of pro-oxidants and antioxidants in the studied system, a fast flash (RVU), amplitude of which was proportional to FRO intensity. Other tested parameters included prothrombin index (PTI), thrombin time (TT), PTT and fibrinogen concentration [6]. The parameters of systemic hemodynamics were investigated by the Tischenko integral rheography that estimates stroke volume (SV), minute blood volume (MBV), stroke index (SI), cardiac index (CI), total peripheral vascular resistance (TPR), total blood volume (TBV) and intracellular fluid volume ($V_{\text{in cel.fl.}}$). Assuming that the patients were of different weight and height, when $V_{\text{in cel.fl.}}$ was computed the following parameter values were considered as a control norm: the body weight of 75 ± 5 kg, height of 175 ± 5 cm, intracellular fluid volume of 10.5 ± 1.5 l.

Statistical processing of data was carried out using Biostat and MS Excel software. Results were presented as a mean and a standard deviation ($M \pm \sigma$). The Student's (t) and the Mann-Whitney tests were used to prove the hypotheses. The critical level of significance was $P=0.05$.

Results and Discussion

By 3rd day after trauma severe hemorrhagic anemia was diagnosed that persisted until the 5th day of the post-traumatic period (Table 2). Seven-fold increase of free blood Hb with simultaneous reduced levels of SI (up to 60% from the control data) and transferrin (up to 51% from the control values) were revealed; these values dropped to 27% and 25 %, respectively on the 3rd day, Transferrin level was slightly increased on day 5 compared to day

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 2. Показатели обмена железа и активности СРО при ТБ ($M \pm \delta$).
Table 2. Parameters of iron metabolism and FRO in TD ($M \pm \delta$).

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study						Control
	I			II			
	1 st day	3 ^d day	5 th day	1 st day	3 ^d day	5 th day	
Total hemoglobin, g/l	82.4±3.5 [#]	72.3±5.3 [*]	71.2±5.5 ^{*,*}	88.3±3.2 [#]	94.8±5.3 ^{*,*}	101.3±3.6 ^{*,*}	134.3±2.1
Free blood Hb, g/l	0.7±0.08 [#]	0.6±0.04 [#]	0.6±0.03 [#]	0.62±0.11 [#]	0.22±0.09 ^{*,**}	0.15±0.03 ^{*,**}	0.11±0.02
Free urine Hb, g/l	0.41±0.13 [#]	0.36±0.15 [#]	0.33±0.31 [#]	0.41±0.14 [#]	0.35±0.06 ^{*,**}	0.14±0.02 ^{*,**}	0.14±0.04
Erythrocytes, 10 ¹² /l	2.3±0.20 [#]	2.1±0.08 [#]	1.9±0.09 [#]	2.3±0.20 [#]	3.1±0.08 ^{*,**}	3.2±0.08 ^{*,**}	4.4±0.2
Serum iron, mcml/l	12.8±2.5 [#]	7.1±0.3 ^{*,*}	11.2±0.9 [#]	8.11±2.19 [#]	10.33±2.43 [#]	13.74±1.13 [#]	21.2±0.3
TIBC, mcml/l	53.74±7.23	58.29±8.61	57.83±10.81	50.74±3.92	53.13±6.16	57.34±2.32 ^{**}	52.11±7.13
Transferrin, mg/dl	112.9±12.2 [#]	56.5±4.8 ^{*,*}	68.8±5.7 ^{*,*}	172.2±14.8 [#]	231.9±120.4 ^{*,*}	282.2±14.1 [#]	220.0±18.1
TAN, mcml/l	275.3±11.2 [#]	144.1±3.3 ^{*,*}	318.2±2.7 [*]	252.67±18.74 [#]	328.21±16.3 ^{*,**}	309.91±13.6 [*]	305.12±9.1
Flash, RVU	1.67±0.14 [#]	2.02±0.37 [#]	1.2±0.42	1.44±0.27 [#]	1.42±0.37 ^{*,**}	1.2±0.42	1.2±0.08
Light sum, RVU	1.97±0.14 [#]	7.15±0.34 ^{*,*}	2.15±0.28 ^{*,*}	1.79±0.34	3.15±0.34 ^{*,**}	1.45±0.11 ^{*,**}	1.3±0.09
Maximal luminosity	3.42±0.20 [#]	4.08±1.9 [#]	2.69±0.29 [#]	2.98±0.20	2.46±0.83 ^{*,**}	2.05±0.12 ^{*,**}	2.14±0.87
APACHE II, score	22.2±2.1	16.5±1.7 [*]	16.7±2.1 [*]	21.2±1.1	12.3±2.4 ^{*,**}	8.3±0.5 ^{*,**}	0

Notes: * — statistically significant in $P < 0.05$ relatively to the initial data; # — in $P < 0.05$ relatively to control data; ** — statistically significant in $P < 0.05$ compared with the groups in corresponding period of study.

Примечание: Для таблиц 2–4: Values of parameters in the groups on the stages of the study — значения параметров в группах на этапах исследования. Total hemoglobin, g/l — общий гемоглобин, г/л; Free blood Hb, g/l — свободный Hb крови, г/л; Free urine Hb, g/l — свободный Hb мочи, г/л; Erythrocytes, 10¹²/l — эритроциты, 10¹²/л; Serum iron, mcml/l — сывороточное железо, мкмоль/л; TIBC, mcml/l — ОЖСС, мкмоль/л; Transferrin, mg/dl — Трансферрин, мг/дл; TAN, mcml/l — ОАА, мкмоль/л; Flash, RVU — вспышка, усл. ед.; Light sum, RVU — светосумма, усл. ед.; Maximal luminosity — максимальная светимость; Control — контроль. * — статистически значимо при $p < 0.05$ относительно исходных данных; # — при $p < 0.05$ относительно данных контроля; ** — статистически значимо при $p < 0.05$ при сравнении между группами в аналогичный период исследования.

ной жидкости (V вн.ж). Исходя из того, что пациенты имели различную массу тела и рост, при расчетах V вн.ж за норму было взята масса тела 75±5 кг, рост 175±5 см при объеме внутриклеточной жидкости 10,5±1,5 л.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Biostat и MS Excel. Результаты представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \delta$). Для проверки гипотез использовали критерии Стьюдента (t) и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p = 0.05$.

Результаты и обсуждение

К 3-м суткам посттравматического периода выявляли постгеморрагическую анемию тяжелой степени, которая сохранялась до 5-х суток посттравматического периода (табл. 2). При этом отмечали 7-кратное увеличение концентрации СГ в крови с одновременным снижением концентрации СЖ (до 60% от данных контроля) и Тф (до 51% от контрольного значения), которые уменьшались в динамике к 3-м суткам еще на 27% и 25% соответственно. К 5-м суткам концентрация Тф несколько возрастала по сравнению с 3-ми сутками. ОАА исходно была ниже контрольных значений, но к 3-м и 5-м суткам отмечали резкое уменьшение ее активности вплоть до нулевого значения у некоторых пациентов. При этом наблюдали увеличение всех параметров Fe²⁺-ХЛ, достигавшее максимума к 3-м суткам и снижение к 5-м суткам.

При использовании в комплексной терапии ТБ десферала, напротив, у пострадавших выявля-

3. TAN values were initially below the control values, but on days 3 and 5 a dramatic decrease (up to 0 value in several patients) in activity of TAN was found. At the same time a growth in all Fe²⁺-ChL parameters with a peak on day 3 and significant drop on day 5.

Using the complex therapy with desferal for TD treatment the increase of Hb up to 7% (due to blood transfusion) and decreased free Hb up to 100% compared to the initial values were detected. All patients exhibited statistically significant reduction in FRO intensity expressed as 2-fold diminished light sum values and 25-percent decrease in a quick flash. Herewith, the increase of transferrin more than 25% and TAN to 24% along with the decrease of free Hb were detected.

Since the iron ions are presented in blood serum and transported together with transferrin, the decrease of serum iron in TD seems secondary to transferrin. Normal TIBC values are indicative of a lack of iron deficiency in the body (in case of iron deficiency, TIBC is always raised) [5]; but hematomas in the fracture sites and in the tissues due to hemothorax and intravascular hemolysis can be the sources of Fe²⁺ ions. Inasmuch there is no true iron deficiency in the body in TD, the therapy with evident effect on decreasing the free iron level (due to the binding of excessive ferrum ions and blockade of FRO processes) is considered pathogenetically relevant [8–11].

In respect to the parameters of hemostatic system (Table 3) in patients in group I during the first day the fibrinogen elevation by 53%, shortening of

Таблица 3. Показатели гемостаза при ТБ ($M \pm \delta$).Table 3. Hemostasis parameters in TD ($M \pm \delta$).

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study						Control
	I			II			
	1 st day	3 ^d day	5 th day	1 st day	3 ^d day	5 th day	
PTI, %	96.3±2.51	81.22±2.3 ^{*,*}	86.2±1.2 ^{*,*}	98.2±3.7	98.7±3.0 ^{**}	99.98±2.1 ^{**}	94.8±2.1
PTT, sec.	25.3±1.44 [#]	37.8±1.6	35.3±1.7	22.6±1.5 [#]	34.5±2.6 ^{*,*}	32.1±3.2	33.4±2.1
Fibrinogen, g/l	4.3±0.31 [#]	1.8±0.2 ^{*,*}	1.9±0.2 ^{*,*}	4.7±0.2 [#]	2.9±0.3 ^{*,*,**}	3.2±0.1 ^{*,*,**}	2.8±0.4
Thrombin time, sec.	21.8±1.1 [#]	36.0±2.9 ^{*,*}	33.4±3.6 [#]	22.2±1.4 [#]	29.3±2.3 ^{*,**}	30.7±1.7 ^{**}	28.4±1.3
Platelets, 10 ⁹ /l	265±21 [#]	440±27 ^{*,*}	385±12 [#]	235±17 [#]	320±25 ^{*,**}	368±27 ^{*,**}	340±25

Note: * — statistically significant in $P < 0.05$ relatively to the initial data; # — in $P < 0.05$ relatively to control data; ** — statistically significant in $P < 0.05$ compared with the groups in corresponding period of study.

Примечание: PTI — ПТИ; PTT, sec. — АЧТВ, с; Fibrinogen, g/l — фибриноген, г/л; Thrombin time, sec. — тромбиновое время, с; Platelets, 10⁹/l — тромбоциты, 10⁹/л. * — статистически значимо при $p < 0,05$ относительно исходных данных; # — при $p < 0,05$ относительно данных контроля; ** — статистически значимо при $p < 0,05$ при сравнении между группами в аналогичный период исследования.

ли увеличение концентрации гемоглобина на 7%, обусловленное гемотрансфузиями, и уменьшение СГ на 100% по сравнению с исходными данными. У всех пациентов отмечали статистически значимое снижение интенсивности процессов СРО, что выражалось в уменьшении светосуммы более чем в 2 раза, а быстрой вспышки — на 25%. При этом параллельно снижению концентрации СГ отмечали и увеличение более чем на 25% содержания Тф и на 24% — ОАА.

Поскольку ионы железа в сыворотке крови присутствуют и транспортируются в комплексе с Тф, то уменьшение концентрации СЖ при ТБ является вторичным по отношению к трансферрину. Нормальная ОЖСС указывает на отсутствие дефицита железа в организме (при его недостатке ОЖСС всегда повышена) [5], а источниками ионов Fe²⁺ могут быть гематомы в местах переломов, в тканях, при гемотораксе и внутрисосудистый гемолиз. Так как истинного дефицита железа при ТБ в организме нет, то патогенетически оправданной является терапия, эффект от которой выражается в снижении пула свободного железа в организме за счет связывания избытка ферроионов и блокада активации процессов СРО [8–11].

Относительно показателей системы гемостаза (табл. 3) у пациентов I группы в течение первых суток выявляли повышение уровня фибриногена на 53%, укорочение ТВ на 24%, а АЧТВ на 25% против данных контроля. К началу третьих суток отмечали гипокоагуляцию с повышенной кровоточивостью (наличие подострого течения ДВС синдрома), сохранявшихся до 5–6-х суток. Во II группе у всех пациентов в момент поступления имела место гиперкоагуляция, однако на фоне терапии десфералом к 3-м и 5-м суткам параметры гемостаза оказывались близкими к нормативным значениям.

Изменения, произошедшие в системе гемостаза, объясняются не столько улучшением микроциркуляции на фоне инфузионной терапии, сколько действием десферала (связывание свободного

ТТ by 24% and PTT by 25% compared to the control data were detected. On day 3 the hypocoagulation with excessive bleeding (a subacute DIC syndrome) was observed. It lasted until days 5–6. In patients of group II hypercoagulation on admission was revealed, but due to therapy with desferal the hemostatic parameters normalized on days 3 or 5.

Changes in the hemostatic system occurred not because of the improvement of microcirculation due to basic infusion therapy, but because of the effect of desferal (due to binding of free iron and reduction of catalysts needed for a Fenton reaction) [12]. This was confirmed by experiments [9], where the blood viscosity in rats was studied, and the impact of reduced iron on thrombin modification was assessed [11].

It is known that one of the pathogenetic links in hemostatic disorders is free Hb excess and traumatic effects of Fe²⁺ on the endothelium, that both contributes to increased platelet adhesion and activation of vascular-platelet and plasma components of the hemostatic system in hypoperfusion and arterial hypotension following the injury accompanied by a massive blood loss [11, 13].

Data describing central hemodynamics parameters demonstrate that circulatory failure and early stage of hypokinesia occur during the first hours after admission indicating developed traumatic shock (Table 4). Thus, according to the integral rheography data, the patients in group I exhibited almost all hemodynamic indices decreased. Manifested changes were replaced by hypervolemia on day 3 and TBV values were increased by 10%. TPR values were reduced by 10% facilitating the extravasation of fluid into the «third space» due to the syndrome of «capillary leak» and confirmed by the increase of V incl.fl. values 1.21-fold on day 5 after injury.

Moderate hypovolemia was observed on the third day post-injury after the desferal infusion, but 5 days later almost standard values of hemodynamic parameters were observed. The positive changes of hemodynamic parameters in patients of group II

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики у пациентов при травматической болезни ($M \pm \delta$).
Table 4. Parameters of central hemodynamics in patients with traumatic disease ($M \pm \delta$).

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study						Control
	I			II			
	1 st day	3 ^d day	5 th day	1 st day	3 ^d day	5 th day	
BP av., mm Hg	64±5 ^{#,##}	72±4 [#]	84±6	81±3	92±7 [#]	89±6 ^{#,##}	84±12
Heat rate, min ⁻¹	114±7 [#]	112±7 [#]	94±5 [#]	94±3 [#]	86±4 [#]	82±4 ^{#,##}	76±8
CVP, cm H ₂ O	1±0,5 [#]	1±0.5 [#]	5±2 [#]	6±2 [#]	8±2	7±2	8±2
Total blood volume, l	3.1±0.2 [#]	3.2±0.3 [#]	4.6±0.2 ^{*,#}	3.8±0.3 [#]	4.3±0.3	4.2±0.2	4.2±0.3
MBV, l	3.3±0.2 [#]	3.2±0.2 [#]	4.2±0.2 [#]	4.4±0.1	4.5±0.2	4.6±0.3	4.6±0.2
Cardiac Index, l/min•m ²	2.6±0.2 [#]	2.5±0.3 [#]	4.1±0.2	3.9±0.2	4.4±0.3 ^{*,#}	3.9±0.3	3.9±0.2
SI, ml/m ²	34.8±4.3 [#]	32.7±3.9 [#]	46.4±3.2	44.4±2.3	45.3±3.3	45.3±3.3	43.4±4.2
SV, ml	41.3±5.3 [#]	41.3±5.3 [#]	63.5±5.1	60.5±4.6	65.5±5.6	63.5±5.7	64.6±4.8
TPR, din•c•cm ⁵	1676±132 [#]	1724±22 [#]	1010±28 [*]	1210±17 [#]	1240±32 [#]	1240±18 [#]	1106±34
V incl. fl., ml/kg	78±4 [#]	78±3 [#]	102±16 ^{*,#}	112±8	144±7 ^{*,#}	114±7	119±10
IT volume, ml/day	4400±350	4800±250	4100±300	4300±210	3200±250	3100±280	—

Note: IT volume — volume of infusion treatment. ^{##} — $P < 0.05$ in comparison between groups I and II on the 1st day; ^{*} — $P < 0.05$ in comparison between groups I and II on the 3^d; ^{**} — $P < 0.05$ in comparison between groups I and II on the 5th day; [#] — $P < 0.05$ in comparison with the control group.

Примечание: BP av., mm Hg — АД ср., мм рт. ст.; Heart rate, min⁻¹ — ЧСС, мин⁻¹; CVP, cm H₂O — центральное венозное давление, см вод. ст.; Total blood volume, l — ОЦК, л; MBV, l — МОК, л; Cardiac Index, l/min·m² — СИ, л/мин·м²; SI, ml/m² — УИ, мл/м²; SV, ml — УО, мл; TPR, din·c·cm⁵ — ОПСС, дин·с·см⁵; V incl. fl., ml/kg — Ввн. ж., мл/кг; IT volume, ml/day — объем ИТ, мл/сут; IT volume, ml/day — объем инфузионной терапии, мл/сут. ^{##} — $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами в 1-е сутки; ^{*} — $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами на 3-и сутки; ^{**} — $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами на 5-е сутки; [#] — $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

железа и уменьшения катализаторов для реакции Фентона) [12]. Это подтверждается как нашими экспериментальными исследованиями на животных [9], в которых исследовалась вязкость крови у крыс, так и исследованиями по оценке влияния восстановленного железа на модификацию тромбина [11]. Как известно, одним из звеньев патогенеза нарушений гемостаза является избыток СГ и травматическое воздействие Fe^{2+} на эндотелий, что в условиях гипоперфузии, артериальной гипотензии способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей [11, 13].

При анализе показателей центральной гемодинамики была выявлена недостаточность кровообращения, формирование гипокинезии кровообращения в течение первых часов после поступления, что укладывается в картину сформировавшегося травматического шока (табл. 4). Так, по данным интегральной реографии, у пациентов I группы отмечали снижение практически всех гемодинамических индексов. На фоне стандартной терапии выявленные изменения на 3-и сутки сменялись гиперволемией, что выражалось в возрастании ОЦК на 10%. При этом ОПСС оставалось сниженным на 10%, что к 5-м суткам способствовало экстравазации жидкости в «третье пространство» за счет синдрома «капиллярной утечки» и подтверждалось увеличением объема внеклеточной жидкости (Ввн.ж.) в 1,21 раза.

При введении десферала на третьи сутки сохранялась умеренно выраженная гиповолемия,

might demonstrate that the exclusion of unbound iron from FRO reactions reduce the damaging effect on biological membranes. Presumably, the hemodynamic disorders in traumatic disease were stipulated by (a) high concentration of ferritin possessing a vasodilatory effect, (b) excessive production of peroxynitrite due to exposure of superoxide radicals [1] to nitrogen oxide (if superoxide dismutase failed) [1, 7], and (3) liberation of free hemoglobin that potentiated vasospasm within the microcirculation [2]. Improvements of microcirculation in group II patients could be indirectly proved by TPR stabilization (that decreased from 1724±22 at admittance to 1210±17 din·s·cm⁵ on day 3), and/or depression of extracellular fluid volume (due to less manifested «capillary leak» syndrome) that may be associated with less negative impact of peroxynitrite and ferritin. These results are compatible with published data [13–15] and confirm the universal role of iron in the development of the incompetence of central hemodynamics in different critical conditions.

Therefore, data demonstrate that desferal as a chelator of iron complexes should be considered as an efficient, related to pathogenesis of critical illness drug potentiating the complex treatment of patients with TD.

Conclusion

1. In patients with femoral and pelvic fractures followed by the development of intermuscular hematoma associated with further hemolysis, free iron is released and accumulated due to transferrin

но через 5 суток регистрировали практически нормальные показатели всех гемодинамических индексов. Выявленные положительные изменения параметров системной гемодинамики у пациентов II группы могут свидетельствовать о том, что исключение несвязанного железа из реакций СРО приводит к уменьшению повреждающего действия на биологические мембраны. Возможно, что нарушения гемодинамики при травматической болезни обусловлены высокими концентрациями ферритина, обладающего вазодилатирующим действием и избытком пероксинитрита при воздействии супероксидных радикалов [1] на оксид азота (в условиях несостоятельности супероксиддисмутазы) [1, 7], и избытка свободного гемоглобина, потенцирующего спазм сосудов микроциркуляторного русла [2]. Улучшение микроциркуляции у пациентов II группы косвенно можно подтвердить стабилизацией ОПСС (снижение с 1724 ± 22 до 1210 ± 17 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ к 3-м суткам), снижением $V_{\text{вн.ж.}}$ (за счет менее выраженного синдрома «капиллярной утечки»), что, возможно, связано с уменьшением отрицательного воздействия пероксинитрита и ферритина. Полученные результаты не противоречат данным, полученным другими авторами [13–15], а напротив, только подтверждают универсальную роль железа в развитии несостоятельности центральной гемодинамики при различных критических состояниях.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что использование десферала, как хелатора комплексов железа (которое является мощным прооксидантом, приводящим к образованию не только активных форм кислорода и инициации ПОЛ) в программе интенсивной терапии при ТБ, патогенетически обосновано.

Выводы

1. У пациентов с переломами бедра и костей таза и формированием межмышечных гематом, подвергающихся в дальнейшем гемолизу, происходит высвобождение и накопление свободного железа на фоне трансферриновой недостаточности.

Литература

1. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. М.; 2009: 220.
2. Симоненков А.П., Федоров В.Г. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; 3: 32–35. PMID: 9693431
3. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 17–21.
4. Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Чеснокова М.В., Притыкина Т.В., Петрова Ю.А., Вербицкая В.С., Синеоков С.А. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 15–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>

deficiency thus inducing the activation of FRO and antioxidant insufficiency.

2. Excess of iron ions is activated by free hemoglobin producing the vasodilated effect on the regulation of vascular tone exacerbated the disorders of the central hemodynamics and microcirculation with the development of endothelial dysfunction as capillary leak syndrome.

3. Iron molecules not bound by transferring trigger thrombin modification and hemostasis disturbances followed by the development of DIC syndrome aggravating the microcirculation disorder.

4. Desferal as a component of complex intensive therapy of patients with femoral and pelvic fractures seems to be related to pathogenesis of critical illness as a trauma consequence. Desferal lowers the level of reduced iron in blood serum, diminishes the intensity of free radical oxidation, and eliminates the disorders of hemostasis and systemic hemodynamics confirming the pathogenic role of iron ions in the development of traumatic disease.

ти, что способствует активации процессов СРО и антиоксидантной недостаточности.

2. Избыток ионов железа потенцируется также свободным гемоглобином, оказывающим вазодилатирующий эффект на регуляцию сосудистого тонуса, чем усугубляются расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции с последующим развитием эндотелиальной дисфункции в виде синдрома капиллярной утечки.

3. Свободное железо является фактором, способствующим модификации тромбина и расстройствам в системе гемостаза с развитием ДВС-синдрома, усугубляющего нарушения микроциркуляции.

4. Использование десферала в программе интенсивной терапии пациентов с переломами бедра и костей таза патогенетически обосновано, так как способствует снижению уровня в плазме крови восстановленного железа, уменьшению интенсивности реакций СРО, уменьшению нарушений системы гемостаза и системной гемодинамики за счет связывания избыточных количеств ионов железа.

References

1. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V. Svobodnye radikaly i kletochnaya khemyoluminesentsiya. [Free radicals and cell chemiluminescence]. Fakultet Fundamentalnoi Meditsiny MGU Imeni M.V.Lomonosova. Moscow; 2009: 220. [In Russ.]
2. Simonenkov A.P., Fedorov V.G. O geneze narushenii mikrotsirkulyatsii pri tkanevoi gipoksii, shok i disseminirovannom vnutrisosudistom svertyvaniy krov. [Origin of microcirculation disorders in tissue hypoxia, shock and disseminated intravascular blood coagulation]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998; 3: 32–35. PMID: 9693431. [In Russ.]
3. Sokolov V.A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy. [Multiple and concomitant injuries]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 17–21. [In Russ.]
4. Orlov Yu.P., Ivanov A.V., Dolgikh V.T., Lukach V.N., Chesnokova M.V., Pritykina T.V., Petrova Yu.A., Verbitskaya V.S., Sineokov S.A. Narusheniya obmena zheleza v patogeneze kriticheskikh sostoyaniy

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

5. Donovan A., Roy C.N., Andrews N.C. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2006; 21: 115–123. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00052.2005>. PMID: 16565477
6. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Медицина; 1980: 26–29.
7. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод определения содержания фибриногена плазмы. *Лабораторное дело*. 1961; 6: 6–7.
8. Cadet E., Gadenne M., Capron D., Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state. *Rev. Med. Interne*. 2005; 26 (4): 315–324. PMID: 15820567
9. Иванов А.В. Дисбаланс в системе свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью и пути его коррекции. *Омский науч. вестник*. 2013; 1: 33–36.
10. Иванов А.В., Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Притыкина Т.В., Иванова А.М. Расстройства микроциркуляции и антиоксидантного потенциала как следствие нарушенного обмена железа при травматической болезни (клинико-экспериментальное исследование). *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2012; 1: 64–69.
11. Fantini G.A., Yoshioka T. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (6 Pt 2): H1953–H1959. PMID: 8322925
12. Азизова О.А., Швачко А.Г., Асейчев А.В. Влияние ионов железа на функциональную активность тромбина. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2009; 148 (11): 529–532. PMID: 20396790
13. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т., Бахутшвили В. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 5: 22–24. PMID: 14671904
14. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. *Perfusion*. 2001; 16: 345–351.
15. Пасечник И.Н., Крылов В.В., Скобелев Е.И., Мещеряков А.А. Роль окислительного стресса в формировании респираторного дистресс-синдрома у хирургических больных в критических состояниях. *Вестн. интенс. терапии*. 2008; 3: 65–68.
- (экспериментальное исследование). *Общечная Реаниматология*. [Impaired iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 15–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>. [In Russ.]
5. Donovan A., Roy C.N., Andrews N.C. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2006; 21: 115–123. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00052.2005>. PMID: 16565477
6. Baluda V.P., Barkagan Z.S., Goldberg E.D. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza. [Laboratory methods of hemostasis assessment]. Tomsk: Meditsina Publishers; 1980: 26–29. [In Russ.]
7. Rutberg R.A. Prostoi i bystryi metod opredeleniya soderzhaniya fibrinogena plazmy. [Simple and rapid methods of plasma fibrinogen quantification]. *Laboratornoe Delo*. 1961; 6: 6–7. [In Russ.]
8. Cadet E., Gadenne M., Capron D., Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state. *Rev. Med. Interne*. 2005; 26 (4): 315–324. PMID: 15820567
9. Ivanov A.V. Disbalans v sisteme svobodno-radikalnogo okisleniya u patsientov s travmaticheskoi boleznью i puti ego korrektsii. [Disbalance in oxydative-radical system in patients with traumatic disease and methods of its treatment]. *Omsky Nauchnyi Vestnik*. 2013; 1: 33–36. [In Russ.]
10. Ivanov A.V., Orlov Yu.P., Lukach V.N., Pritykina T.V., Ivanova A.M. Rasstroistva mikrotsirkulyatsii i antioksidantnogo potentsiala kak sledstvie narushennogo obmena zheleza pri travmaticheskoi boleznii (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie). [Disturbances of microcirculation and antioxidant potential as a consequence of ferrum exchange in traumatic disease]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii Imeni N.N.Priorova*. 2012; 1: 64–69. [In Russ.]
11. Fantini G.A., Yoshioka T. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (6 Pt 2): H1953–H1959. PMID: 8322925
12. Azizova O.A., Shvachko A.G., Aseichev A.V. Vliyanie ionov zheleza na funktsionalnuyu aktivnost trombina. [Effect of iron ions on functional activity of thrombin]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2009; 148 (5): 776–779. PMID: 20396790. [In Russ.]
13. Nakashidze I., Chikovani T., Sanikidze T., Bakhutshili V. Proyavlenie oksidantnogo stressa i ego korrektsiya pri travmaticheskom shoke. [Manifestations of oxidative stress and its correction in traumatic shock]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2003; 5: 22–24. PMID: 14671904. [In Russ.]
14. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. *Perfusion*. 2001; 16: 345–351.
15. Pasechnik I.N., Krylov V.V., Skobelev E.I., Meshcheryakov A.A. Rol oksislitel'nogo stressa v formirovaniі respiratornogo distress-sindroma u khirurgicheskikh bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. [Role of oxidative stress in pathogenesis of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2008; 3: 65–68. [In Russ.]

Поступила 13.09.2015

Submitted 13.09.2015

ОКСИДАТИВНЫЙ ДИСТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

С. П. Смолина¹, М. М. Петрова¹, В. И. Шаробаро¹, С. В. Николаев¹, И. Г. Бобринская²

¹ Смоленский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования, кафедра госпитальной терапии, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Oxidative Distress in Pathogenesis of Alcoholic Liver and Its Correction

S. P. Smolina¹, M. M. Petrova¹, V. I. Sharobaro¹, S. V. Nikolaev¹, I. G. Bobrinskaya²

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Post-Graduate Training, Department of Internal Medicine, Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk 214019, Russia

² Department of Anesthesiology and Intensive Care Medical Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry them. A. I. Yevdorimov 20, Delegatskaya St., Build 1, Moscow 127473, Russia

Цель исследования — оценить влияние сукцинатсодержащих антиоксидантов реамберина и цитофлавина на процессы свободнорадикального окисления и систему антиоксидантной защиты организма при алкогольной болезни печени, а также на клиническое течение печеночной энцефалопатии и степень печеночно-клеточной дисфункции.

Материал и методы. Провели проспективное исследование 150 больных алкогольной болезнью печени, разделенных на три группы: первую основную ($n=50$), вторую основную ($n=50$) и контрольную ($n=50$) группы. В основных группах пациенты дополнительно к традиционной базисной терапии получали антиоксиданты: в первой основной группе — реамберин, во второй основной группе — цитофлавин. В интенсивной терапии больных контрольной группы антиоксиданты не применялись. В ходе исследования оценивали динамику клинического течения печеночной энцефалопатии, биохимические маркеры печеночно-клеточной дисфункции, показатели свободнорадикального окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма. Для оценки результатов использовали методы непараметрической статистики.

Результаты. У всех исследованных больных регистрировали повышенную интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов и низкую общую антиоксидантную активность, что свидетельствовало о наличии оксидативного дистресса. На фоне антиоксидантной терапии у больных алкогольной болезнью печени наблюдали достоверное улучшение когнитивных и моторных функций, положительную динамику клинического течения заболевания и проявлений гепатоцеллюлярной дисфункции.

Заключение. Терапия сукцинат-содержащими препаратами при алкогольной болезни печени позволила сократить время пребывания больных в отделении интенсивной терапии, улучшить отдаленные результаты лечения в виде увеличения периодов клинической ремиссии печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; печеночная энцефалопатия; оксидативный дистресс; реамберин; цитофлавин

The aim of the study was to evaluate the effect of the succinate-containing antioxidants Reamberin and Cytoflavin on (1) free radical oxidation of lipids and functioning of the antioxidant system in patient with alcoholic liver disease and hepatic encephalopathy and (2) severity of hepatocellular dysfunction.

Material and methods. Prospective study involved 150 patients with alcoholic liver disease divided into three groups: Group 1 ($n=50$), Group 2 ($n=50$) and the control group ($n=50$). Patients of two main experimental groups

Адрес для корреспонденции:

Светлана Смолина
E-mail: svetlasmoli@yandex.ru

Correspondence to:

Svetlana Smolina
E-mail: svetlasmoli@yandex.ru

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

(Group 1 and Group 2) received antioxidants in addition to conventional basic therapy: patients of Group 1 were administered with Reamberin, whereas in Group 2 Cytoflavin was administered. Intensive care for the patients of the control group did not include any antioxidants. The study involved assessment of the clinical course of hepatic encephalopathy, biochemical markers of hepatic cell dysfunction, and indicators of lipid oxidation and antioxidant defense system of the body. Nonparametric statistic methods were used for evaluation of the results.

Results. All examined patients had an increased intensity of free radical oxidation of lipids and low general antioxidant activity demonstrating oxidative distress. Patients from groups 1 and 2 exhibited significant improvement in cognitive and motor functions, positive dynamics of the clinical course of the disease and hepatocellular dysfunction. There was also a trend towards normalization of free radical oxidation of lipids antioxidant parameters of blood.

Conclusion. Administration of succinate-containing drugs in alcoholic liver disease resulted in reduction of the period of patients' stay at the Intensive Care Unit and improved long-term effects manifested as prolonged periods of clinical remission of hepatic encephalopathy.

Key words: *alcoholic liver disease; hepatic encephalopathy; oxidative distress; Reamberin; Cytoflavin*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-35-42

Введение

Алкогольная болезнь ввиду универсальности поражения может рассматриваться как «хроническая полиорганная недостаточность» [1, 2]. Несмотря на то, что основным «органом — мишенью» при длительном употреблении алкоголя является печень, для хронической алкогольной интоксикации характерно повреждение сосудов микроциркуляторного русла, прогрессирующие дистрофические и склеротические изменения в тканях всех органов и систем организма, вызывающие хроническую гипоксию [1, 2, 5]. Последняя в сочетании с прямым токсическим действием этанола обуславливает избыточное образование активных форм кислорода, что ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма — оксидативному дистрессу [4, 6, 8, 9]. Активация свободнорадикального окисления в тканях головного мозга ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга и гибели нейронов, усугубляя проявления печеночной энцефалопатии [1, 10–16]. Нарушение функционального состояния печени и клинические проявления заболевания возникают, как правило, уже при наличии глубоких, часто необратимых, изменений этого органа [1, 2]. Все вышеизложенное диктует необходимость проведения у подобных пациентов комплекса мероприятий посиндромной интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений и сопряжено с большими финансовыми затратами [3].

Цель исследования — оценить эффективность интенсивной терапии больных алкогольной болезнью печени с применением сукцинатсодержащих антиоксидантов реамберина и цитофлавина (НПО «Полисан», Россия).

Материал и методы

Было проведено проспективное исследование 150 больных алкогольной болезнью печени (АБП), ослож-

Introduction

Alcoholic disease can be considered as a chronic multiorgan failure because of multiple body damages [1, 2]. It is the liver that is the main «target organ» in longterm history of alcohol intake, however, chronic alcoholic intoxication is characterized by universal damage of the microvasculature vessels, progressive degenerative and dystrophic sclerotic changes in all body organs and systems, causing chronic hypoxia [1, 2, 5]. The latter in combination with a direct toxic effect of ethanol leads to excessive formation of reactive oxygen species (ROS) resulting in the imbalance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection of the organism, i.e. oxidative distress [4, 6, 8, 9]. Activation of ROS in the brain tissue leads to damage of the blood-brain barrier, brain edema and neuronal death, exacerbating the symptoms of hepatic activation of ROS generation in the brain tissue aggravating the symptoms and signs of hepatic encephalopathy [1, 10–16]. Liver malfunction and clinical manifestations of the disease commonly occur in deep and non-reversible changes in the organ [1, 2]. The abovementioned facts demonstrate the need in improvements of the intensive care of these patients in Intensive Care Units. However, the comprehensive care is associated with high financial costs [3].

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of intensive care in patients with alcoholic liver disease (ALD) associated with administration of succinate-containing antioxidants Reamberin and Cytoflavin (Research and Production Company «Polysan», Russia).

Materials and Methods

The prospective study involved 150 patients with ALD complicated by II–IV degree hepatic encephalopathy. The patients were randomly divided into three groups of 50 individuals each: in Group 1 patients were administered with Reamberin in combination with conventional

ненной печеночной энцефалопатией (ПЭ) II–IV степени. Пациентов в случайном порядке разделили на три группы по 50 человек: в первой основной группе (1 ОГ) больные дополнительно к традиционной базисной терапии получали реамберин, во второй основной группе (2 ОГ) — цитофлавин, в контрольной группе (КГ) антиоксиданты не применялись. В исследование включили пациентов с АБП класса В ($n=84$) и С ($n=66$) по Чайлду-Пью. Группы были сравнимы по возрасту, полу и степени компенсации синдрома портальной гипертензии. Исследование проводили в четыре этапа. I этап — поступление больного в клинику (1-е сутки), II этап — 3-и сутки, III этап — 6-е сутки, IV этап — 11-е сутки нахождения больного в стационаре.

Методы исследования и лечения больных. Степень ПЭ оценивали по клиническим признакам, объективизацию степени ПЭ и наблюдение за ее динамикой в процессе лечения осуществляли с помощью психометрических тестов: теста символ — число (СЧТ), теста связи чисел (ТСЧ) и теста копирования линий (ТКЛ), отражающих расстройства памяти, интеллекта, координации и пространственной ориентации [19, 20].

Уровень аммиака в венозной крови определяли с помощью микрослайдовой технологии на аппарате VITROS 500 (США). Оценку показателей свободнорадикального окисления (СРО) липидов в сыворотке крови проводили на люминиметре фирмы «Диалог» (Россия) с помощью программы <CL3603>. Исследовали СРО липидов и общую антиоксидантную активность (ОАА) по методу Ж. И. Абрамовой и Г. И. Оксенгендлер (1985). Сыворотку крови получали путем центрифугирования цельной крови в течение 10 минут при 3000 об/мин. Для инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в исследуемый материал (0,1 мл плазмы, 0,2 мл фосфатного буфера при pH=7,4 и 0,1 мл 12,5 мМ соли $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$), помещенный в темную камеру люминиметра, на 8-м цикле вводили 0,1 мл 3%-ного раствора перекиси водорода с последующей регистрацией хемилюминесценции в течение 50 циклов (1 цикл=0,1 секунды), при 37°C с учетом фоновой хемилюминесценции. Регистрировали следующие параметры: светосумму (S) и интенсивность максимальной вспышки ($\Phi_{\max}$), отражающих интенсивность свободнорадикальных процессов, тангенс угла падения кинетической кривой ($\text{tg}\alpha_2$), определяемый по углу наклона касательной к участку падения кинетической кривой и характеризующий скорость снижения интенсивности свечения и, следовательно, ОАА сыворотки крови.

Все исследуемые больные при поступлении госпитализировались в ОРИТ. По мере улучшения состояния, коррекции витальных расстройств, повышения уровня сознания либо перехода ПЭ в I–II степень больные переводились для дальнейшего лечения в общепереводческие отделения. В ОРИТ всем больным проводили посиндромную интенсивную терапию: респираторную поддержку (оксигенотерапия, по показаниям — неинвазивная ВИВЛ или ИВЛ), коррекцию волевых, водно-электролитных расстройств, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции дефицита ОЦК или плазменных прокоагулянтов, зондовое энтеральное питание. Всем больным применяли базисную терапию согласно приказу N 404 от 26 мая 2006 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении

базисной терапии, in Group 2 patients received Cytoflavin and conventional therapy, whereas patients of the control group (Group 3) did not take any antioxidants (conventional therapy only). The study included patients with ALD Class B ($n=84$) and Class C ($n=66$) in accordance with Child-Pugh classification. The groups did not differ by age, sex and degree of compensation of the portal hypertension syndrome. The study included four phases. Phase I: examinations at admission of a patient to hospital (1st day), Phase II: evaluations on the 3rd day of hospitalization, Phase III — all studies performed on the 6th day of admission, Phase IV — patients observed and tested on the 11th day after admission to the hospital.

The severity of hepatic encephalopathy (HE) was assessed by evaluation of clinical signs and symptoms. Objective assessment of hepatic encephalopathy and its dynamics was carried out with certain psychometric tests: symbol — number test, test of correlation of numbers and test of copying lines, which all reflected the severity of mnemonic, intellectual, coordination and spatial orientation disorders [19, 20].

Ammonia level in the venous blood was identified by a microslide technology deploying VITROS 500 device (USA). Evaluation of free radical oxidation (FRO) of lipids in the serum was performed with the aid of a («Dialogue», Russia) equipped with a software package t<CL3603>. Free radical oxidation of lipids and general antioxidant activity (GAA) were assessed with the method by Zh. I. Abramova and G. I. Oxenhandler (1985). Briefly, blood serum was obtained by centrifugation of whole blood for 10 minutes at 3000 rpm. For initiation of lipid peroxidation (LPO), the investigated material (0.1 ml of plasma, 0.2 ml of phosphate buffer at pH=7.4 and 0.1 ml of 12.5 mM $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) was transferred to a dark chamber of the luminometer, and at the 8th cycle 0.1 ml of 3% solution of hydrogen peroxide was added. Chemiluminescence was determined after 50 cycles (1 cycle=0.1 seconds) at 37°C. The following parameters were computed: the sum of chemiluminescent light (S) and intensity of maximal flash ($F_{\max}$), which reflected the free radical processes intensity, $\text{tg}\alpha_2$ of the kinetic curve, defined by the angle of inclination of the tangent to the plot of the fall of the kinetic curve (characteristics of the speed of decrease of the luminescence intensity). The latter parameter reflected GAA values of the blood serum.

On admission all patients were examined by an intensive care doctor. When condition of the patients was improved, their vital disorders and consciousness restored or hepatic encephalopathy was transformed to I–II degree, the patients were transferred to the Internal Medicine Departments for further treatment. All patients were subject of intensive treatment including respiratory therapy (oxygen therapy, non-invasive pulmonary ventilation), improving the volume, water and electrolyte insufficiencies, infusion and transfusion therapy to control the deficit of circulation blood volume or plasma procoagulants as well as enteral tube feeding. The patients had basic therapy administered in accordance with official regulations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Doses and modes of administration in the main groups (Group 1 and Group 2) were prescribed according to recommendations of the drug manufacturer (Production Corporation «Polysan», Russia). Group 1 patients were intravenously (i.v.) infused with 1.5% solution of 400 ml of

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 1. Динамика показателей психометрического тестирования больных.
Table 1. Dynamics of indicators of psychometric testing.

Indicators	Groups	Values of indicators at different phases of the study, ($M \pm SD$)			
		1	2	3	4
TNA, c	C	128.9 $\pm$ 65.4	136 $\pm$ 54.2	117 $\pm$ 76.2	93.6 $\pm$ 43.5
	1	141.7 $\pm$ 65.5	109.7 $\pm$ 66.1	94.5 $\pm$ 55.2	76.67 $\pm$ 37.6*
	2	131.7 $\pm$ 65.47	91.6 $\pm$ 24.5	88.1 $\pm$ 33.2*	65.8 $\pm$ 27.2**
TCL, c	C	166.8 $\pm$ 36.5	172.3 $\pm$ 12.9	123.8 $\pm$ 45.6	90.8 $\pm$ 32.8*
	1	185.8 $\pm$ 36.5	99.2 $\pm$ 34.6	78.1 $\pm$ 23.8*	80.8 $\pm$ 32.8*
	2	195.83 $\pm$ 36.5	121.6 $\pm$ 56.2	88.5 $\pm$ 23.2	54.8 $\pm$ 56.9**
SNT, c	C	565.8 $\pm$ 32.8	682.4 $\pm$ 28.1	543.2 $\pm$ 56.3	313.8 $\pm$ 71.1
	1	464 $\pm$ 26.3	404.3 $\pm$ 23.1	340.3 $\pm$ 17.7	255.3 $\pm$ 81.3*
	2	600.8 $\pm$ 32.8	428.2 $\pm$ 62.4	282.3 $\pm$ 25.5*	155 $\pm$ 34.9**

Note: TNA — test of number associations; TCL — test of copying lines; SNT — symbol and numerical test. For Tables 1, 2: C — control group; 1 — 1st experimental group; 2 — 2nd experimental group. * — $P < 0.05$ compared to the control group; ** — $P < 0.01$ compared to the control group.

Примечание: для таблиц 1, 2: Indicators — показатели; Groups — группы; Values of indicators at different phases of the study — значения показателей на этапах исследования; C — контрольная группа; 1 — 1-я основная группа; 2 — 2-я основная группа. TNA — тест связи чисел; TCL — тест копирования линий; SNT — символично-числовой тест. * — $p < 0,05$ относительно контрольной группы; ** — $p < 0,01$ относительно контрольной группы.

стандарта медицинской помощи больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другими неуточненными циррозами печени».

У больных основных групп использовали дозы и режим введения антиоксидантных препаратов, рекомендованные производителем (НПО «Полисан», Россия). Больным 1-й основной группы вводили 1,5%-ный раствор реамберина внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в сутки, а пациентам 2-й основной группы — цитофлавин по 10 мл на 100 мл раствора 5% глюкозы 1 раз в сутки, в течение 10 дней.

Для характеристики полученных данных использовали критерии описательной статистики. Для выявления достоверности различий между группами использовали дисперсионный анализ по методу Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Обсуждение

По данным психометрического тестирования отмечали снижение времени, затраченного на выполнение теста связи чисел, теста копирования линий и символично-числового теста, более выраженные у больных второй исследуемой группы (табл. 1).

До начала исследования у всех пациентов с печеночной энцефалопатией уровень аммиака в венозной крови был повышен, но не более чем в 2—3 раза от нормальных показателей, что согласуется с литературными данными об уровне аммониемии при циррозе печени [11, 12, 17, 18]. В нашем исследовании концентрация аммиака в плазме крови не коррелировала со степенью печеночной энцефалопатии. Тем не менее, не выявлено ни одного пациента с манифестной печеночной энцефалопатией на фоне алкогольной болезни печени с нормальным содержанием аммиака в венозной крови, что свидетельствует о важной патогенетической роли гипераммониемии. Реамберин не оказывал влияния на плазменную концентрацию аммиака у боль-

Reamberine once a day, while patients of Group 2 were administered i.v. with 10 ml to 100 ml 5% glucose Cytoflavin, once a day, for 10 days.

Descriptive statistics criteria were applied for assessment of the obtained data. Fisher's method was used to evaluate the validity of differences between the groups. The critical level of validity to confirm the hypotheses statistically was 0.05.

Results and Discussion

Psychometric testing demonstrated that improvement in hepatic encephalopathy manifestations such as reduction in time spent on test with numbers, copying lines and symbolic-numerical test were more pronounced in patients Group 1 (Table 1).

Before the studies ammonia levels in venous blood was elevated in all hepatic encephalopathy patients, but it was not as high as 2—3-fold than in norm, which was consistent with the literature data on the level of ammonemia in patients with liver cirrhosis [11, 12, 17, 18]. In our study, the concentration of ammonia in plasma did not correlate with the severity of hepatic encephalopathy. However, no patient with manifested hepatic encephalopathy accompanied by alcoholic liver disease with normal ammonia level in the venous blood was revealed, confirming an important pathogenetic role of hyperammonemia in the course of the disease. Reamberin had no effect on plasma ammonia concentration in alcoholic liver disease patients. When using Cytoflavin at Phase IV, in patients of Group 1 the level of ammonemia was significantly decreased, in some cases (38.6 per cent) it reached normal values (Fig. 1).

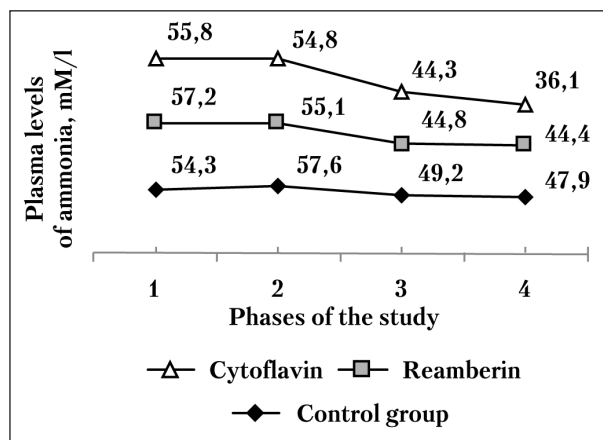
The phenomenon can be explained by a balanced composition of Cytoflavin (succinate, nicotinamide, riboflavin and riboxin) including antioxidants and predecessor of adenosine triphosphate (ATP). It has been demonstrated earlier that the drug stimulates energy production in cells, improves

ных алкогольной болезнью печени. При использовании цитофлавина на IV этапе исследования у больных второй основной группы достоверно уменьшалась аммониемия, в ряде случаев (38,6%) достигая нормальных значений (рисунок).

Данный факт можно объяснить сбалансированным составом цитофлавина (сукцинат, никотинамид, рибоксин и рибофлавин), включающим антиоксиданты и предшественник АТФ. Препарат стимулирует энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, он активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты через шунт Робертса [18].

У всех пациентов регистрировали повышенную интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов и низкую общую антиоксидантную активность, что говорит о выраженных нарушениях оксидативного статуса, т.е. о проявлении оксидативного дистресса. Начиная с третьего этапа исследования у больных обеих основных групп отмечали статистически значимое изменение параметров системы ПОЛ-АОС: снижение показателя $\Phi_{\max}$ и рост $\text{tg}\alpha$, что отражает уменьшение интенсивности СРО липидов и нарастание антиоксидантной защиты. На заключительном этапе исследования выявляли достоверные отличия показателя $\Phi_{\max}$ у больных обеих исследуемых групп как относительно контрольной группы, так и показателей первого этапа. Параметры скорости обрыва СРО ($\text{tg}\alpha$) и общей АОА ($S_{\text{общ}}$) имели статистически значимые отличия от значений первого этапа и контрольной группы в первой и второй основных группах больных. Показатель $\text{tg}\alpha$ уменьшился у больных в контрольной группе относительно первого этапа исследования, отличия его от аналогичного показателя в обеих исследуемых группах не были статистически достоверны. Причем наибольшее корригирующее влияние на систему ПОЛ-АОС оказывал препарат цитофлавин, что, вероятно, связано с его антигипоксическим действием, влиянием на процессы энергообразования в клетке, уменьшением продукции свободных радикалов и восстановлением активности ферментов системы антиоксидантной защиты организма (табл. 2).

Длительность нахождения в ОРИТ у пациентов первой основной группы составила в среднем на 3 суток, а второй основной — на 5 суток меньше, чем в контрольной группе. Частота рецидивов клинически выраженной ПЭ у больных контрольной группы была выше через 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения. На основании полученных данных можно заключить, что длительность клинической ремиссии до наступления очередной манифестации ПЭ у больных АБП в



Влияние терапии на плазменный уровень аммониемии у больных на этапах исследования.

Effect of therapy on plasma levels of ammonemia at various phases of the study.

Примечание: Plasma levels of ammonia, mM/l — концентрация аммиака в плазме, mM/л; Phases of the study — этапы исследования; Citoflavin — цитофлавин; Reamberin — реамберин; Control group — контрольная группа.

processes of utilization of oxygen by body tissues, restores activity of enzymes of antioxidant protection, activates intracellular protein synthesis, promotes utilization of glucose, fatty acids and resynthesis in neurons of gammaaminobutyric acid through the Roberts' shunt [18].

All patients had an increased intensity of free radical oxidation of lipids and low general antioxidant activity, which both indicate severe disorders of oxidation, i.e. oxidative distress. In the third phase of the study patients of both main groups demonstrated a statistically significant variation in parameters of the peroxidation of lipids (POL)-antioxidant system (AOS): decrease in $F_{\max}$ and elevation of $\text{tg}\alpha$, reflecting the reduction of the intensity of the free radical oxidation of lipids and activation of antioxidant protection. At the final phase of the study significant differences in the rates of the two main groups as compared to the control group and the indicators of the first stage were revealed. Parameters of the break of free radical oxidation ($\text{tg}\alpha$) and general antioxidant activity (GAA) had statistically significant differences from the values of first phase and the control group in the first and second main groups of patients. Indicator $\text{tg}\alpha$ decreased in patients of the control group relatively to the first phase of the study, its differences from the similar rate in both groups were not statistically valid. The greatest correcting effect on the system of POLAOS was provided by the drug Cytoflavin. This effect must be due to its antihypoxic capabilities, increased energy production due to reduced level of ROS release, and an ability to restore the activity of enzymes of the antioxidant defense system (Table 2).

Period of stay at the Department of Intensive Care in patients from Group 1 averaged 3 days, in

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 2. Динамика показателей СРО и АОА плазмы крови.
Table 2. Dynamics of indicators of FRO and AOA in blood plasma.

Indicators	Groups	Values of indicators at different phases of the study, ($M \pm SD$)			
		1	2	3	4
$F_{\max}$, standard units	C	7519.4 $\pm$ 322.4	8104.0 $\pm$ 469.9	6527.1 $\pm$ 880	6292.3 $\pm$ 497.2
	1	8345.6 $\pm$ 1373.2	6473.5 $\pm$ 945.7	3263.4 $\pm$ 354.2*	3435.0 $\pm$ 678.4*
	2	8213.3 $\pm$ 409.8	4245 $\pm$ 434.2	3876 $\pm$ 342.5*#	2450 $\pm$ 122.5*#
$tg \alpha$	C	96.8 $\pm$ 122.2	92.6 $\pm$ 113.7	90.7 $\pm$ 126.4	80.3 $\pm$ 131.8
	1	100.3 $\pm$ 78.4	103.8 $\pm$ 76.8	190.5 $\pm$ 45.7*	221.2 $\pm$ 84.1x
	2	103.4 $\pm$ 100.1	115.4 $\pm$ 76.2	254.7 $\pm$ 67.5*#	313.9 $\pm$ 48.2*#
S_{general} , standard units	C	13.5 $\pm$ 1.6	12.7 $\pm$ 1.8	13.1 $\pm$ 0.9	10.4 $\pm$ 4.0
	1	12.7 $\pm$ 1.4	12.6 $\pm$ 1.3	10.8 $\pm$ 2.1	9.1 $\pm$ 1.8
	2	15.70 $\pm$ 7.7	11.31 $\pm$ 1.6	9.28 $\pm$ 1.2	8.37 $\pm$ 1.6

Note: $F_{\max}$ — maximum intensity of slow flash; $tg \alpha$ — the tangent of the angle of hade of the kinetic curve; S_{general} — total light sum of the sample illumination. * — $P < 0.05$ compared to the control group; # — $P < 0.05$ compared to the first main group.

Примечание: $F_{\max}$, standard units — максимальная интенсивность медленной вспышки, условные единицы; $tg \alpha$ — тангенс угла падения кинетической кривой; S_{general} — общая светосумма свечения пробы. * — $p < 0,05$ относительно контрольной группы; # — $p < 0,05$ относительно 1 основной группы.

обеих основных группах оказалась выше относительно пациентов контрольной группы. При изучении летальности больных АБП в исследуемых группах на этапах исследования выявлено, что общий показатель летальности был выше в контрольной группе. На втором этапе исследования обнаружено значимое различие по показателю летальности между контрольной и обеими основными группами. Статистически значимых различий по показателю летальности между первой и второй основными группами мы не обнаружили.

Выводы

1. Под влиянием антиоксидантной терапии наблюдается достоверное уменьшение клинических проявлений печеночной энцефалопатии: улучшение когнитивных функций, памяти, что проявляется в снижении времени, затраченного на выполнение психометрических тестов. Более выраженное улучшение наблюдается у пациентов, получавших цитофлавин.

2. Реамберин не оказывает влияния на плазменную концентрацию аммиака у больных алкогольной болезнью печени. При использовании цитофлавина достоверно уменьшается аммониемия, в ряде случаев (38,6%) достигая нормальных значений.

3. Наибольшее корригирующее влияние на систему ПОЛ-АОС оказывает препарат цитофлавин, что позволяет рекомендовать его для коррекции оксидативного статуса у больных алкогольной болезнью печени.

4. Длительность нахождения в ОРИТ у группы пациентов, получавших реамберин, была в среднем на 3 суток, а в группе, где применяли цитофлавин, на 5 суток меньше, чем в контрольной группе. Продолжительность клинической ремиссии ПЭ у больных АБП в обеих основных группах оказалась выше относительно пациентов кон-

Group 2 it was 5 days shorter compared to the control group. The recurrence rate of symptomatic PE in patients of the control group was higher in 3, 6 and 12 months following the treatment. On the basis of the obtained data we can conclude that the duration of clinical remission before appearance of new manifestations of hepatic encephalopathy in ALD patients of groups I and II was longer compared to the control group. Mortality rate in patients with alcoholic liver disease was higher in the control group. At the second phase of the study significant difference in terms of mortality between the control and the two main groups were identified. There were no difference in mortality between patients of groups I and II.

Therapy of hepatic encephalopathy currently used in practical medicine and aimed to reduce of hyperammonemia as well as decrease in inhibitory processes in the central nervous system has been disclosed to have rather low efficiency and does not take into account all potential links to its pathogenesis [11, 12, 14–16]. Chronic alcohol consumption has been determined to contribute to the destruction of the lipid layer of cellular membranes with formation of free radicals, which can result in imbalance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection [4–6, 8, 10].

Activation of free radical oxidation in the brain tissue leads to the damage of bloodbrain barrier, brain edema and neuronal death [5, 10, 11]. Failure of traditional methods to control multiple alterations of organ functions in ALD patients and impact of ROS generation and chronic tissue hypoxia on mechanisms of neuron and astrocytes damages demonstrate the urgency of seeking new approaches to treat ALD. The administration of succinate-containing antioxidants have demonstrated capabilities to control energy metabolism disorders at the mitochondrial level by increasing both the efficiency of oxygen utilization within the tricarboxylic acid cycle

трольной группы, а общий показатель летальности был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Заключение

Существующая в настоящее время медикаментозная терапия ПЭ, направленная на снижение гипераммониемии и уменьшение тормозных процессов в ЦНС, не является в достаточной степени эффективной и не охватывает всех известных звеньев ее патогенеза [11, 12, 14–16]. Установлено, что при хроническом употреблении алкоголя происходит разрушение липидного слоя мембран клеток с образованием свободных радикалов, что ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма [4–6, 8, 10]. Активация свободнорадикального окисления в тканях головного мозга ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга и гибели нейронов [5, 10, 11]. Несовершенство традиционных методов терапии ПЭ при АБП, доказанная роль оксирадикальной активации и хронической гипоксии тканей в механизмах повреждения нейронов и астроцитов диктуют необходимость поиска новых подходов к ее изучению и лечению. Одним из возможных путей решения указанной проблемы является использование сукцинатсодержащих антиоксидантов, способных корректировать нарушения энергетического обмена клеток на уровне митохондрий посредством повышения эффективности использования кислорода для продукции макроэргических соединений в цикле трикарбоновых кислот и повысить устойчивость органов и систем организма в целом к недостатку кислорода [5, 7, 18].

Применение антиоксидантов при алкогольной болезни печени, являющейся по своей сути хронической мультиорганной патологией, оказывает благотворное воздействие на процессы тканевого метаболизма, клеточное дыхание, снижает энергетический дефицит астроглии и нейроцитов. Все это приводит к уменьшению тканевой гипоксии, повышает утилизацию кислорода клетками и в результате нормализует высшие корковые функции. На фоне антиоксидантной терапии у больных алкогольной болезнью печени, в отличие от стандартного лечения, происходит достоверное улучшение когнитивных и моторных функций, снижаются проявления гепатоцеллюлярной дисфункции и оксидативного дистресса, нормализуются показатели антиоксидантной защиты организма.

Подводя итоги комплексной оценки результатов всех проведенных исследований, следует сформулировать заключение о патогенетической обоснованности и высокой клинической эффективности сукцинатсодержащих антиоксидантов (реамберина и цитофлавина) в интенсивной терапии энцефалопатии у больных алкогольной болезнью печени.

and e body resistance to oxygen deficiency [5, 7, 18]. These data demonstrated their for potential to treat diseases associated with oxidative distress.

ALD is considered as a chronic polyorganic failure-associated disorder because of chronic alcoholic intoxication that induces oxidative distress. Abrogation of the latter might result in a beneficial effect on tissue metabolism, cellular respiration and reduction of an energy deficit in astroglia and neurons, decrease in tissue hypoxia, better utilization of oxygen by cells and normalization of cortical functions. In our study, antioxidant therapy, in contrast to the conventional treatment, in ALD patients resulted in significant improvement in cognitive and motor function, hepatocellular function through limiting the oxidative distress partly due to strengthening the antioxidant defense system. The study demonstrated high clinical efficacy of succinate-containing antioxidants (Reamberin and Cytoflavin) in intensive care of encephalopathy in ALD patients.

Conclusion

1. Antioxidant therapy resulted in a significant improvement of clinical signs of hepatic encephalopathy: improvement of cognitive functions and memory, manifested as decrease in the time spent on psychometric tests. Most significant improvement was revealed in the group of patients treated with Cytoflavin.

2. Antioxidant therapy resulted in stable normalization of bilirubinemia and enzyme levels demonstrating hepatoprotective properties of Reamberin and Cytoflavin.

3. Reamberin possessed no effect on plasma concentration of ammonia in patients with alcoholic liver disease. To the contrary, administration of Cytoflavin resulted in significantly decreased ammonemia; in 38.6% cases normal values of ammonium were determined.

4. Cytoflavin exerted maximum positive effect on recovery of POLAOS values. This drug is recommended to control oxidative status in ALD patients.

5. Period of stay at the Department of Intensive Care in the group of patients treated with Reamberin was about 3 days, and in the group of patients administered with Cytoflavin the duration of ICU stay was 5 days shorter than in the control group. Duration of clinical remission of hepatic encephalopathy in patients with ALD in both main groups was longer compared to the control group, and the overall case mortality rate was significantly lower compared to control group. No differences in the duration of clinical remission and the mortality rates were revealed in patients receiving Cytoflavin or Reamberin.

Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Литература

1. Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. *Арх. патологии.* 2004; 66 (4): 3–9. PMID: 15449679
2. Антонян А.А., Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Современные представления об алкогольной болезни печени. *Саратовский науч.-мед. журнал.* 2010; 6 (2): 317–322.
3. Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Асташев В.Л., Скворцов С.В., Кудряшов С.К., Хазанов А.И. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007; 17 (2): 57–62.
4. Буверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12 (4): 21–25.
5. Мороз В.В. Стратегия и тактика применения антигипоксантов при критических состояниях. В кн.: Мороз В.В. (ред.). *Фундаментальные проблемы реаниматологии.* т.5. Исторические аспекты и общие проблемы реаниматологии. М.: ФГБНУ НИИОР; 2014: 56–62.
6. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю., Журавлева А.С. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени. *Биомедицинская химия.* 2013; 59 (4): 452–458. PMID: 24502143
7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. СПб.: Информ – Навигатор; 2010: 916.
8. Ha H.L., Shin H.J., Feitelson M.A., Yu D.Y. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6035–6043. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6035>. PMID: 21182217
9. Shinde A., Ganu J., Naik P., Sawant A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease. *Biomedical Research.* 2012; 23 (1): 105–108.
10. Голубев А.М., Сундуков Д.В., Баширова А.Р., Голубев М.А. Морфологические изменения головного мозга при острых комбинированных отравлениях азепентином и этиловым алкоголем. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 31–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-31>
11. Lemberg A., Fernández M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (2): 95–102. PMID: 19502650
12. Seyan A.S., Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 2010; 26 (27): 3347–3357. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3347>. PMID: 20632436
13. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (5): 537–547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x>. PMID: 20002027
14. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011; 53 (4): 1372–1376. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24228>. PMID: 21480337
15. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatology.* 2011; 54 (5): 1030–1040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>. PMID: 21145874
16. Bismuth M., Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (1): 8–22. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283417567>. PMID: 21099434
17. Montagnese S., Biancardi A., Schiff S., Carraro P., Carlà V., Mannaioni G., Moroni F., Tono N., Angeli P., Gatta A., Amodio P. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 558–566. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24043>. PMID: 21274876
18. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения Цитофлавина в современной клинической практике. Методические рекомендации. СПб.: Тактик – Студио; 2010: 80.
19. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012; 6: 3–10.
20. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (2): 98–106.

Поступила 21.08.2015

References

1. Paukov V.S., Erokhin Yu.A. Patologicheskaya anatomiya pyanstva i alkoholizma. [Pathologic anatomy of hard drinking and alcoholism]. *Arkhiv Patologii.* 2004; 66 (4): 3–9. PMID: 15449679. [In Russ.]
2. Antonyan A.A., Kashkina E.I., Lyakisheva R.V. Sovremennye predstavleniya ob alkoholnoi bolezni pecheni. [New data on alcoholic liver disease]. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal.* 2010; 6 (2): 317–322. [In Russ.]
3. Khoroshilov S.E., Poloznikov S.G., Astashev V.L., Skvortsov S.V., Kudryashov S.K., Khazanov A.I. Ostraya (molnienosnaya) i ostraya/khronicheskaya pechenochnaya nedostatochnost: vozmozhnosti korrektsii albuminovym dializom na apparate MARS. [Acute (fulminant) and acute/chronic hepatic failure: potential for correction by albumin dialysis with MARS device]. *Rossiiskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2007; 17 (2): 57–62. [In Russ.]
4. Bueverov A.O. Oksidativnyi stress i ego rol v povrezhdenii pecheni. [Oxidative stress and its role in liver injury]. *Rossiiskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2002; 12 (4): 21–25. [In Russ.]
5. Moroz V.V. Strategiya i taktika primeneniya antigipoksantov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. V kn.: Moroz V.V. (red.). *Fundamentalnye problemy reanimatologii.* t.5. Istoricheskie aspekty i obshchie problemy reanimatologii. [Strategy and tactics of antihypoxants administration in critical states. In: Moroz V.V. (ed.). *Fundamental problems of reanimatology.* v. 5. Historical aspects and general problems of reanimatology]. Moscow: FGBNU NIOR; 2014: 56–62. [In Russ.]
6. Panchenko L.F., Davydov B.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Zhuravleva A.S. Okislitelnyi stress pri alkoholnoi bolezni pecheni. [Oxidative stress in alcoholic liver disease]. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2013; 59 (4): 452–458. PMID: 24502143. [In Russ.]
7. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. Metabolicheskie korrektoiry gipoksii. [Metabolic correctors of hypoxia]. Sankt-Peterburg: Inform – Navigator; 2010: 916. [In Russ.]
8. Ha H.L., Shin H.J., Feitelson M.A., Yu D.Y. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6035–6043. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6035>. PMID: 21182217
9. Shinde A., Ganu J., Naik P., Sawant A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease. *Biomedical Research.* 2012; 23 (1): 105–108.
10. Golubev A.M., Sundukov D.V., Bashirova A.R., Golubev M.A. Morfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri ostryykh kombinirovannykh otravleniyakh azaleptinom i etilovym alkogolem. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Brain morphological changes in acute combined intoxication with asaleptin and ethyl alcohol. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (6): 31–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-31>. [In Russ.]
11. Lemberg A., Fernández M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress. *Ann. Hepatol.* 2009; 8 (2): 95–102. PMID: 19502650
12. Seyan A.S., Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.* 2010; 26 (27): 3347–3357. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3347>. PMID: 20632436
13. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (5): 537–547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x>. PMID: 20002027
14. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011; 53 (4): 1372–1376. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24228>. PMID: 21480337
15. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J. Hepatology.* 2011; 54 (5): 1030–1040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.015>. PMID: 21145874
16. Bismuth M., Funakoshi N., Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23 (1): 8–22. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283417567>. PMID: 21099434
17. Montagnese S., Biancardi A., Schiff S., Carraro P., Carlà V., Mannaioni G., Moroni F., Tono N., Angeli P., Gatta A., Amodio P. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 53 (2): 558–566. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24043>. PMID: 21274876
18. Afanasyev V.V., Lukyanova I.Yu. Osobennosti primeneniya Tsitoflavina v sovremennoi klinicheskoi praktike. Metodicheskie rekomendatsii. [Guidelines on the use of Cytoflavin in modern clinical practice]. Sankt-Peterburg: Taktik – Studio; 2010: 80. [In Russ.]
19. Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsfalopatii: fokus na ammiak. [Pathogenic bases of hepatic encephalopathy: focus on ammonia]. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2012; 6: 3–10. [In Russ.]
20. Zakharov V.V. Neiropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost i vozmozhnost primeneniya. [Neuropsychological tests. Necessity and possibilities of implementation]. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (2): 98–106. [In Russ.]

Submitted 21.08.2015

РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННОГО ОТ МАТЕРИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

С. А. Перепелица^{1,2}

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

² Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Early Postnatal Adaptation of a Newborn from a Mother with Type I Diabetes Mellitus

S. A. Perepelitsa^{1,2}

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

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

Цель: демонстрация течения раннего периода адаптации у недоношенного новорожденного, рожденного от матери с сахарным диабетом 1-го типа, с глубокими нарушениями различных видов обмена: углеводного, липидного. Неблагоприятными факторами являются соматический и акушерский анамнез матери, осложненное течение беременности.

Заключение. Чем глубже перинатальные нарушения метаболизма у новорожденного, тем тяжелее протекает ранний период постнатальной адаптации. Приоритетом обследования новорожденного, рожденного от матери с сахарным диабетом 1-го типа, является не только гликемический профиль, но и полноценная оценка всех видов обмена веществ, включая показатели липидного обмена. Респираторная терапия должна быть выбрана с учетом всех клинико-лабораторных данных. Главная ее задача — максимально быстрая ликвидация гипоксии, нормализация обмена веществ. Возможным приоритетом в выборе режима ИВЛ является высокочастотная осцилляторная вентиляция, которая позволяет устранить гипоксию наиболее быстро. В случае раннего и эффективного лечения к концу раннего неонатального периода происходит нормализация всех видов обмена веществ, восстановление эффективного самостоятельного дыхания и стабилизация состояния.

Ключевые слова: перинатальная гипоксия; гликемия; триглицериды; холестерол; искусственная вентиляция легких

Objective: to demonstrate the course of early period of post-natal adaptation of a premature newborn born from a mother with type 1 diabetes mellitus (T1DM), characterized by abnormal glucose and lipid metabolism. Adverse factors included complications during pregnancy.

Conclusion. Medical examination of the newborn born from a mother T1DM included the assessment of glycemic profile and a full evaluation of metabolism, including lipid metabolism. Respiratory therapy was selected based on clinical and laboratory data. The aim of care was normalize the metabolism and eliminate hypoxia and its consequences as soon as possible. The high-frequency oscillatory ventilation was the possible priority in the selection of mechanical ventilation mode, which allowed to quickly eliminate hypoxia. This strategy resulted in reconstitution of spontaneous breathing, the normalization of metabolism and stabilization of the newborn's condition by the end of the early neonatal period.

Key words: perinatal hypoxia, glycemia; triglycerides; cholesterol; artificial lung ventilation

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-43-49

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) является социально значимым заболеванием, т.к. отмечается значительная его распространенность в мире и Российской Федерации (РФ). Динамику распространенности СД 1-го типа в РФ можно расценить как умеренно растущее плато: +46 тысяч пациентов за 5-летний период во всех возрастных группах [1]. На этом фоне особого внимания заслуживает акушерская диabetология, т.к. у пациенток с СД все чаще наступает беременность. Как правило, беременность протекает неблагоприятно, с высоким риском перинатальных осложнений. Гестационный процесс способствует развитию и прогрессированию микрососудистых осложнений у матери. Особое внимание уделяется подбору и коррекции доз инсулина [2–4].

Хроническая гипергликемия, характерная для СД 1-го типа, ведет к увеличению массы плаценты за счет утолщения стенок спиральных артерий, увеличения общей поверхности ворсин, отека и фиброза стромы ворсин, влекущих за собой уменьшение межворсинчатого пространства, фокальным некрозам синцитиотрофобласта, атеросклерозу спиральных артерий и впоследствии — к нарушению маточно-плацентарного кровотока, хронической гипоксии плода. Гиперинсулинемия у плода усугубляет гипоксию за счет увеличения потребления кислорода. Последствия внутриутробной гипоксии плода прослеживаются на протяжении постнатального онтогенеза [5].

В ткани плаценты женщин с СД 1-го типа выявляется несоответствие зрелости ворсин плаценты сроку гестации, преобладание процессов ангиогенеза в ворсинах плаценты с ветвлением сосудов, незрелость вновь образованных сосудов в ворсинах плаценты, что приводит к низкой степени васкуляризации ворсин. Характерна активация экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3-го типов (vascular endothelial growth factor-VEGF) [6].

Внутриутробно процесс секреции сурфактанта у плода контролируется несколькими факторами. Стимуляторами синтеза сурфактанта в организме являются кортикостероидные и тиреоидные гормоны. Инсулин, поступающий к плоду от матери, подавляет стимулирующее влияние глюкокортикоидов на синтез сурфактанта, и поэтому респираторный дистресс-синдром (РДСН) часто развивается у детей, родившихся от матерей, больных сахарным диабетом. Пусковым фактором считается перинатальное воздействие инсулина, который подавляет в легких плода дифференцировку альвеолоцитов на II тип, накопление сурфактант-ассоциированного протеина А (SP-A). Инсулин может задержать развитие легких плода путем ингибирования SP-A и SP-B экспрессии ге-

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a socially significant disease because of its marked prevalence in the world and in the Russian Federation. The dynamics of type I diabetes mellitus (T1DM) prevalence in Russia is characterized as a moderately growing plateau resulted in appearance of 46 000 patients more over a 5-year period in groups of all ages [1]. Therefore, special attention should be given to obstetric diabetology since patients with DM become pregnant frequently.

The prognosis of these pregnancies is usually not favorable because of high risk of perinatal complications. Gestational process causes the development and progression of microvascular complications in pregnant women. Special attention is paid to the selection and in-time correction of insulin doses [2–4].

Chronic hyperglycemia, which is typical for T1DM, leads to greater mass of the placenta due to thickening of the walls of the spiral arteries, which increases the total surface of the villi causing edema and fibrosis of the villi stroma, that results in decreasing the intravillous space, focal necrosis of syncytiotrophoblast, atherosclerosis of spiral arteries and alterations of uteroplacental bloodflow and chronic hypoxia of the fetus. Severe In case of hyperinsulinemia, hypoxia of the fetus is developing because of increased oxygen consumption. Effects of intrauterine hypoxia of the fetus could be retraced during postnatal ontogeny [5].

There is a mismatch of maturity of the villi and placental gestational age in the placental tissue of women with T1DM. Angiogenesis in the placental villi is dominated and characterized by branching of the vessels. The newly formed vessels in the villi of the placenta are immature, which leads to low vascularization of placentas. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) of type 1, 2 and 3 is common [6].

Intrauterine secretion of surfactant in the fetus is controlled by several factors. Factors that stimulate surfactant synthesis in the body include corticosteroid and thyroid hormones. Insulin is delivered to the fetus from the mother's body, it suppresses the stimulating effect of glucocorticoids on the surfactant synthesis, and respiratory distress syndrome of newborns (RDSN) frequently develops in children born from mothers with DM. The perinatal effects of insulin is considered to be a trigger, which inhibits fetal lung alveoli differentiation into type II cells and the accumulation of surfactant-associated protein A (SP-A). Insulin can delay the development lung of the fetus by inhibiting SP-A and SP-B gene expression [7–9]. The immaturity of the fetal lungs is caused by polyhydramnios (excess of amniotic fluid in the amniotic sac), diabetes mellitus, hyperthyroidism, chronic foci of infection [10].

нов [7–9]. Незрелости легких плода способствуют острое многоводие, сахарный диабет, гипертиреоз, хронические очаги инфекции [10].

Материал и методы

1. Исследование газового состава, кислотно-основного состояния центральной венозной крови во время проведения ИВЛ на анализаторе Gem Premier 3000 (USA).

2. Регистрация изменений ИВЛ: режима, частоты аппаратных вдохов, концентрации кислорода в газовой смеси, максимального давления в конце вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха. Изменение режимов и параметров ИВЛ проводили на основании анализа изменений клинического статуса ребенка, газового состава крови.

3. Определение количества триглицеридов в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовали ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой, набор реагентов Triglycerides DiaS.

4. Определение количества холестерина в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовали ферментативный фотометрический тест «CHOD-PAP», набор реагентов Cholesterol DiaS.

5. Гистологическое исследование плаценты.

6. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6 (USA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Клиническое наблюдение

Недоношенная новорожденная Т., срок гестации 35 недель, масса тела при рождении 3320 грамм, рост — 49 см. Оценка по шкале Апгар составляла 6–7 баллов. Беременность наступила на фоне течения сахарного диабета 1-го типа. Мать больна в течение нескольких лет, постоянно получает инсулин с целью коррекции уровня гликемии. С ранних сроков беременности проводилась коррекция доз инсулина. Вторая половина беременности осложнилась декомпенсацией сахарного диабета, преэклампсией. С 25 недель гестации трижды находилась на стационарном лечении, направленном на нормализацию уровня гликемии, улучшение маточно-плацентарного кровотока. В 35 недель произошло преждевременное излитие околоплодных вод, началась регулярная родовая деятельность. В результате естественных родов родилась девочка с классическими признаками диабетической фетопатии. При рождении у ребенка выявляли гипогликемию — 1,2 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз: уровень $pH=7,13$, $BEb=-9,4$ ммоль/л. Нарушение газообменной функции легких: напряжение кислорода (pO_2) в центральной венозной крови = 46 мм рт.ст, насыщение гемоглобина кислородом (SO_{2c})=65% (рис. 1), а также снижение содержания триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) в крови. Уровень ТГ составил 0,21 ммоль/л, ХС — 1,73 ммоль/л. Таким образом, для новорожденно-

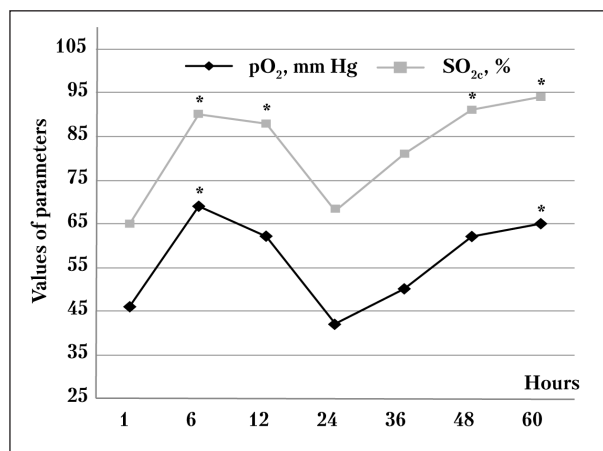


Рис. 1. Динамика показателей газообмена у новорожденного.
Fig. 1. The dynamics of gas-exchange indices in a newborn.

Note: * — $P < 0,01$ — vs. Baseline.

Примечание: Для рис. 1, 2: Values of parameters — значение параметров; Hours — часы. * — $p < 0,01$ — достоверность отличий показателей по сравнению с исходным значением.

Materials and Methods

1. The analysis of anamnestic data of pregnancy.
2. Clinical assessment of the newborn's condition at birth including the 1st and 5th minute Apgar scale score.

3. 20 minutes after the resuscitation the baby was transferred to intensive care unit where the intensive care was provided. In order to perform infusion therapy, catheterization with thermoplastic catheter via vena umbilicalis was performed under the aseptic conditions. Blood sampling (2 ml) was performed for biochemical testing including cholesterol and triglycerides concentration determination. 4. Mechanical lung ventilation (MLV) was performed with SLE 5000 (SLE Limited Twin Bridges Business Park).

5. Within MLV gas composition, the acid-base status of central venous blood were analyzed with the aid of Gem Premier 3000 analyzer (USA).

6. Registration of changes of MLV mode included the frequency of breaths, oxygen concentration in the gas mixture, maximum pressure at the end of the inhalation, positive pressure at the end of exhalation, time of inhalation. The change of the modes and parameters of the ventilator were carried out based on the clinical status of the newborn and her blood gas concentrations.

7. The determination of cholesterol and triglycerides concentration in central venous blood of the newborn within the first hours of postnatal life and on the 5th day of life were performed using SAPHIR 400, version 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphinoxides and a set of reagents Cholesterol DiaS were deployed.

8. Histological examination of the placenta was performed by experienced pathologist.

9. Statistical data processing was performed using Statistica 6 (USA). The differences were considered significant at $P < 0.01$.

Clinical observation

Patient T., a premature newborn girl, born at a gestational age of 35 weeks; her body weight at birth was 3320 grams and the length of her body was 49 sm. The Apgar

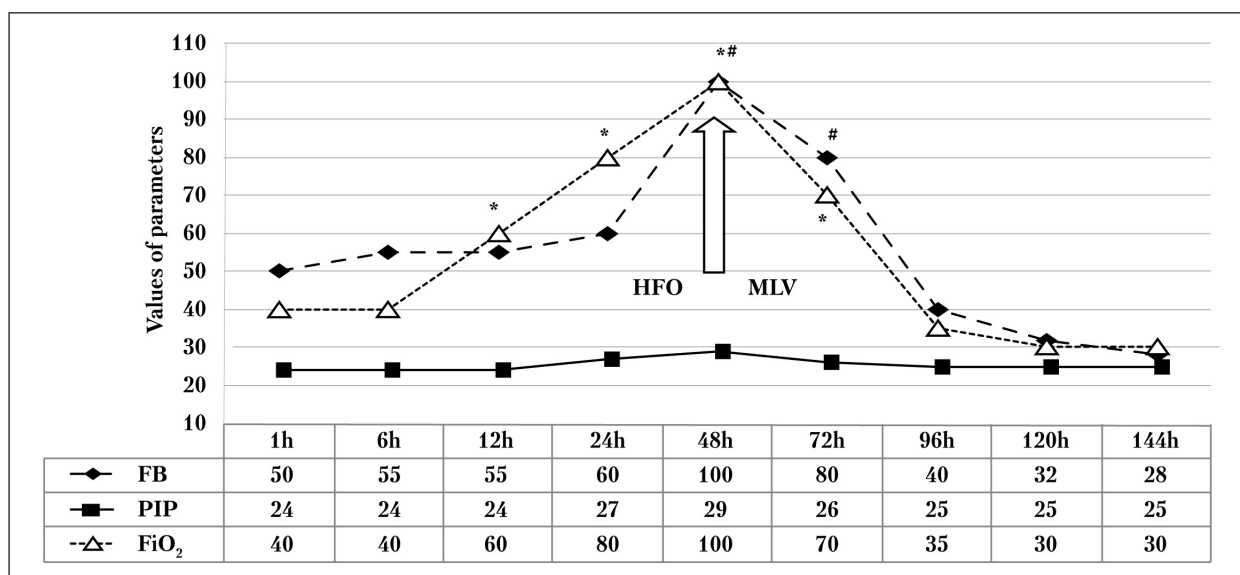


Рис. 2. Динамика некоторых параметров ИВЛ.

Fig. 2. The dynamics of some MLV parameters.

Note: HFO MVL — high frequency oscillatory MLV; FB — frequency of breaths, min⁻¹; PIP, cm H₂O — peak inspiratory pressure. * — $P < 0.01$ — the reliability of the difference of FiO₂ if compared to the 1st hour of treatment; # — $P < 0.01$ — the reliability of the difference of respiration rate if compared to the 1st hour of treatment.

Примечание: HFO MVL — высокочастотная осцилляционная ИВЛ; FB — частота дыхания, мин⁻¹; PIP — пиковое давление вдоха, см водн. ст. * — $p < 0,01$ — достоверность отличий показателей FiO₂ по сравнению с 1-м часом лечения; # — $p < 0,01$ — достоверность отличий показателей частоты дыхания по сравнению с 1-м часом лечения.

го ребенка характерны не только нарушения углеводного обмена, обусловленные гиперинсулинизмом, но и газового состава крови, метаболические нарушения, включая обмен ТГ и ХС.

В плаценте выявлены хроническая компенсированная плацентарная недостаточность и очаговый децидуит: умеренно выраженные инволютивно-дистрофические изменения: фибриноид, мелкоочаговые псевдоинфаркты. Межворсинчатое пространство сужено. Умеренно выраженные компенсаторные реакции: синцитиальные узлы, синцитиокапиллярные мембраны.

Выставлен клинический диагноз:

Основной: Диабетическая фетопатия. Респираторный дистресс-синдром;

Осложнения: Дыхательная недостаточность 3-й степени, глубокие нарушения углеводного обмена, некоторых показателей липидного обмена (ТГ, ХС), метаболизма; Сопутствующий: недоношенный в сроке гестации 35 недель.

Учитывая совокупность анамнестических и клинических данных, принято решение о переводе ребенка на продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (SIMV). В течение 24 часов проведения лечения инспираторная фракция кислорода (FiO₂) была увеличена в 2 раза, но уровень напряжения кислорода (pO₂) не стабилизировался (рис. 1, 2), сохранились высокая зависимость от аппарата ИВЛ, низкие показатели чрескожного насыщения гемоглобина кислородом. Аускультативно над легкими выслушивали жесткое дыхание, участки ослабления в нижних отделах слева, диффузные крепитирующие хрипы. Была нарушена функция почек — олигурия. Ребенок получал лечение, направленное на нормализацию уровня гликемии, улучшение микро-

scale score was 6/7 points. The pregnancy occurred on the background of T1DM. The patient suffered from the disease for several years, continuously receiving insulin to correct blood glucose level. The correction of insulin doses has been initiated starting from the early gestational ages.

The second half of pregnancy was complicated by decompensation of diabetes and preeclampsia. Beginning from the gestational age of 25 weeks the patient was admitted to hospital three times in order to normalize the level of glycemia and to improve the uteroplacental blood flow. At the gestational age of 35 weeks the premature rupture of membranes occurred and regular uterine activity began. As a result of natural childbirth, a newborn girl with diabetic fetopathy was born. The child's level of glycemia at birth was 1,2 mmol/l. Decompensated metabolic acidosis (pH=7.13, BEb=-94 mmol/L) was also observed. Gas exchange function of the lungs was impaired: partial pressure of oxygen (pO₂) in central venous blood was 46 mmHg, saturation of hemoglobin with oxygen (SO_{2c}) was 65% (Fig. 1). Concentrations of triglycerides (TG) and cholesterol (LDL) in the blood were reduced to 0.21 mmol/l and 1.73 mmol/l, respectively. Therefore, newborn babygirl experienced alterations of carbohydrate metabolism caused by hyperinsulinism, abnormalities in a blood gas level, TG and LDL levels.

Histological observations showed a compensated chronic placental insufficiency, focal decidua (involutive moderately expressed dystrophic changes that included fibrinoid, microfocal pseudoinfarct in the placenta). Macro villi space was narrowed. Moderate compensatory responses, such as syncytial knots and syncytial-polar membrane were revealed under examination. The clinical diagnosis was as follows:

The main diagnosis: diabetic fetopathy, RDSN.

The complications: respiratory failure of the 3rd degree, deep disorder of carbohydrate and lipid metabolism.

циркуляции, инотропную поддержку дофамином в дозе 5 мкг/кг/мин. В последующие часы лечения клинического и лабораторного улучшения состояния не наступило, сохранялась полиорганная недостаточность. Поддержание оптимального уровня pO_2 достигалось применением достаточно «жестких» параметров вентиляции, что в свою очередь может вызывать вентилятор-ассоциированное повреждение легких (рис. 2) [11]. Приняли решение о переводе ребенка на высокочастотную осцилляторную (ВЧО) ИВЛ, которую проводили с 48 до 72 часов постнатальной жизни. В течение 72 часов вентиляцию проводили с достоверно высокой частотой аппаратных вдохов и FiO_2 ($p < 0,01$). К 96 часам жизни наступила стабилизация состояния, нормализовались показатели мониторинга, улучшилась аускультативная картина в легких, появилось самостоятельное дыхание. К 5-м суткам жизни нормализовались показатели обмена веществ, уровень гликемии стабильный, 4,7–6,2 ммоль/л, содержание ТГ увеличилось до 1,73 ммоль/л, ХС — до 4 ммоль/л.

Дыхательная недостаточность уменьшилась, но в связи с сохраняющейся клинической картиной церебральной ишемии, обусловленной перенесенной гипоксемией, респираторную терапию продолжали в режиме вспомогательной вентиляции легких. На 7-е сутки жизни экстубировали трахею и в течение 3-х суток респираторную поддержку продолжали в режиме назального СРАР (Continuous Positive Airway Pressure, положительное давление в дыхательных путях). На 10-е сутки жизни ребенка перевели на 2-й этап выхаживания.

Обсуждение

Важнейшим фактором, оказывающим неблагоприятное действие на развитие плода, являются микрососудистые диабетические осложнения, нарушающие формирование и функционирование плаценты. Нарушение транспортной функции плаценты может завершиться антенатальной гибелью плода [5, 6, 12]. Таким образом, уже внутриутробно у плода создаются предпосылки к формированию полиорганной недостаточности. Избыток инсулина у плода вызывает нарушение всех видов обмена, тормозит созревание сурфактантной системы легких, центральной нервной системы, коры надпочечников, кроветворной системы. При этом формирующаяся гипертрофия одних органов может сочетаться с уменьшением размеров других, нарушением их функции в раннем неонатальном периоде.

При выборе срока и способа родоразрешения беременной с СД 1-го типа необходимо учитывать все факторы риска для матери и новорожденного. Другим фактором, влияющим на концентрацию триглицеридов крови у новорожденных при рождении, являются гестационный возраст и масса тела ребенка, а наиболее низкие показатели триглицеридов характерны для новорожденных с гестационным возрастом 22–29 недель и экстремально низкой массой тела [13]. Рождение ребенка от матери с СД 1-го типа с при-

Related diagnosis: premature birth at the gestation age of 35 weeks.

Taking into account the set of anamnestic and clinical data of the newborn, a decision was made to perform MLV in the mode of synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV). Within 24 hours after the onset of the treatment the inspiratory fraction of oxygen (FiO_2) increased 2-fold, but the level of partial oxygen pressure (pO_2) was not stable, a high dependence on the ventilator remained, the percutaneous oxygen saturation of hemoglobin remained low. Hard breathing, the plots of attenuation in the lower lung lobes on the left, diffuse crepitant wheezing were found by auscultation. The kidney function was also altered — oliguria was observed. The newborn received treatment to normalize the glycemia level and improve the microcirculation. The newborn received dopamine at a dose of 5 mkg/kg/min as inotropic support. There were no clinical and laboratory improvements within the first hours after the onset of the treatment, multiple organ failure remained. In order to maintain an optimal level of pO_2 the «hard» ventilation parameters were deployed that could cause ventilator-associated damage of lungs (Fig. 2) [11]. A decision was made to transfer the baby to high frequency oscillatory mechanical ventilation, which was carried out from the 48th to the 72th hours of the neonatal period. The ventilation was performed with a significantly high breath frequency FiO_2 ($P < 0.01$) within 72 hours of the neonatal period. The stabilization of the baby's condition occurred by the 96th hour of life. Then, the monitored indicators normalized; the auscultation-determined patterns in lungs improved, spontaneous breathing appeared. By the 5th day of life, the metabolic indices became normalized, blood glucose level stabilized (4.7–6.2 mmol/l), the content of triglycerides and cholesterol increased up to 1.73 mmol/l and 4 mmol/l, respectively.

The symptoms of respiratory insufficiency were decreasing, but the MVL was continuing in the mode of additive ventilation due to persistent clinical picture of cerebral ischemia caused by hypoxemia. On the 7th day of life the newborn was extubated; however, the respiratory support continued for 3 days after the birth in the mode of continuous positive airway pressure. On the 10th day of life the girl was transferred from the intensive care unit to the second stage of raising.

Discussion

The most important factor affecting fetal development, is microvascular diabetic complications. The latter causes alterations of placenta formation and functioning. Abnormal placenta transport functioning might cause the antenatal death of the fetus [5, 6, 12]. Thus, there are in-utero prerequisites of multiple organ failure of the fetus. The excess of insulin in the fetus causes the alterations of metabolism, inhibits maturation of surfactant system of lungs, central nervous system, adrenal cortex, haematopoietic system. In some cases hypertrophy of some organs is associated with the decreased size of other ones and alterations of organ functions became evident early in neonatal period.

знаками тяжелой перинатальной гипоксии, незрелой сурфактантной системой, нарушениями всех видов обмена ставит перед специалистами несколько задач лечения. Коррекция нарушений жизненноважных функций организма ребенка должна проводиться немедленно.

Заключение

Чем глубже перинатальные нарушения метаболизма у новорожденного, тем тяжелее протекает ранний период постнатальной адаптации. Приоритетом обследования новорожденного, рожденного от матери с сахарным диабетом 1-го типа, является не только гликемический профиль ребенка, но и полноценная оценка всех видов обмена веществ, включая показатели липидного обмена. Респираторная терапия должна быть выбрана с учетом всех клинико-лабораторных данных. Главная ее задача — максимально быстрая ликвидация гипоксии и ее последствий, нормализация обмена веществ. Возможным приоритетом в выборе режима ИВЛ является высокочастотная осцилляторная вентиляция, которая позволяет наиболее быстро устранить гипоксию. В случае раннего и эффективного лечения к концу раннего неонатального периода происходит нормализация всех видов обмена веществ, восстановление эффективного самостоятельного дыхания и стабилизация состояния.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 года и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 3: 5–23.
2. Nold J.L., Georgieff M.K. Infants of diabetic mothers. *Pediatr. Clin. North Am.* 2004; 51 (3): 619–637. PMID: 15157588
3. Болотская Л.Л., Ефремова Н.В., Сунцов Ю.И. Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного диабета 1-го типа в препубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения. *Сахарный диабет*. 2009; 4: 28–31.
4. Weindling M.A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009; 14 (2): 111–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.007>. PMID: 19249005
5. Есаян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений. *Сахарный диабет*. 2009; 4: 23–27.
6. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Есаян Р.М., Шестакова М.В., Сухих Г.Т. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинках плаценты при гестационном и сахарном диабете 1 типа. *Архив патологии*. 2013; 75 (5): 13–18. PMID: 24341227
7. Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. М.: Медицина; 1994: 400.
8. Ikeda H., Shiojima I., Oka T., Yoshida M., Maemura K., Walsh K., Igarashi T., Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31 (5): 1054–1065. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00732-10>. PMID: 21189286
9. Dekowski S.A., Snyder J.M. Insulin regulation of messenger ribonucleic acid for the surfactant-associated proteins in human fetal lung *in vitro*. *Endocrinology*. 1992; 131 (2): 669–676. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.131.2.1639013>. PMID: 1639013
10. Андреева Т.В. Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия лёгких сроку гестации в перинатальном периоде. Нормы. *Архив патологии*. 1994; 56 (2): 69–73. PMID: 8037601
11. Mokres L.M., Parai K., Hilgendorff A., Ertsey R., Alvira C.M., Rabinovitch M., Bland R.D. Prolonged mechanical ventilation with air

When choosing the age and the mode of delivery in pregnant woman with T1DM all the risk factors for the mother and newborn should be thoroughly considered. The birth of a child from mother with T1DM with the signs of severe perinatal hypoxia, immature surfactant system and alteration of metabolism should sensitize the expert to choose the adequate treatment. Correction of alterations of vital body functions of the newborn in these cases must be initiated immediately.

Conclusion

The more severe perinatal metabolic disorders in the newborn are, the harder he/she proceeds the early period of postnatal adaptation. The estimation of glycemic profile of the child and a full evaluation of all the types of metabolism, including lipid metabolism, should be included as a priority examination of all the newborns born from mothers with T1DM. Respiratory therapy should be properly selected and based on all clinical and laboratory data. The main aim of therapy is the normalization of metabolism, elimination of hypoxia and its consequences as soon as possible. The high-frequency oscillatory ventilation is the possible priority when selecting the mode of mechanical ventilation since it allows quick abrogation of hypoxia. In the case of early and effective treatment the normalization of metabolic disturbances restores effective spontaneous breathing and stabilizes physiological parameters by the end of the early neonatal period.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 goda i perspektivy razvitiya. [Russian Federation State registry of diabetes mellitus: 2014 update and prospects]. *Sakharnyi Diabet*. 2015; 3: 5–23. [In Russ.]
2. Nold J.L., Georgieff M.K. Infants of diabetic mothers. *Pediatr. Clin. North Am.* 2004; 51 (3): 619–637. PMID: 15157588
3. Bolotskaya L.K., Efremova N.V., Suntsov Yu.I. Osobennosti techeniya beremennosti u patsientok s debiutom sakharnogo diabeta 1-go tipa v prepubertatnyi period. Dannye 15-letnego klinicheskogo nablyudeniya. [Specific features of pregnancy in patients with type 1 diabetes in the prepubertal period. Results of a 15-year long clinical observation]. *Sakharnyi Diabet*. 2009; 4: 28–31. [In Russ.]
4. Weindling M.A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009; 14 (2): 111–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.007>. PMID: 19249005
5. Esayan R.M., Grigoryan O.R., Pekareva E.V. Rol kompensatsii uglevodnogo obmena u beremennykh s sakharnym diabetom 1 tipa v razvitiy perinatalnykh oslozhneniy. [The role of compensation of carbohydrate metabolism in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in the development of perinatal complications]. *Sakharnyi Diabet*. 2009; 4: 23–27. [In Russ.]
6. Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Esayan R.M., Shestakova M.V., Sukhikh G.T. Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya otsenka faktora rosta endoteliya sosudov i ego retseptorov v vorsiakh platsenty pri gestatsionnom i sakharnom diabete 1 tipa. [Comparative immunohistochemical evaluation of vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi in gestational diabetes mellitus and type 1 diabetes]. *Arkhiv Patologii*. 2013; 75 (5): 13–18. PMID: 24341227. [In Russ.]
7. Emmanuilidis G.K., Bailen B.G. Serdechno-legochnyi distress u novorozhdenykh. [Cardiopulmonary distress in newborns]. Moscow: Meditsina Publishers; 1994: 400. [In Russ.]
8. Ikeda H., Shiojima I., Oka T., Yoshida M., Maemura K., Walsh K., Igarashi T., Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31 (5): 1054–1065. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00732-10>. PMID: 21189286

- induced apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2010; 298 (1): L23–L35. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00251.2009>. PMID: 19854954
12. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом 1-го типа во время беременности. *Сахарный диабет.* 2009; 1: 39–41.
- Поступила 13.09.2015
9. Dekowski S.A., Snyder J.M. Insulin regulation of messenger ribonucleic acid for the surfactant-associated proteins in human fetal lung *in vitro*. *Endocrinology*. 1992; 131 (2): 669–676. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.131.2.1639013>. PMID: 1639013
10. Andreyeva T.V. Obsledovanie konechnogo respiratornogo trakta dlya opredeleniya sootvetstviya legkikh sroku gestatsii v perinatalnom periode. Norma. [Examination of the terminal respiratory tract for determining the relationship between the lungs and gestational stage in the perinatal period. Normal conditions]. *Arkhiv Patologii.* 1994; 56 (2): 69–73. PMID: 8037601. [In Russ.]
11. Mokres L.M., Parai K., Hilgendorff A., Ertsey R., Alvira C.M., Rabinovitch M., Bland R.D. Prolonged mechanical ventilation with air induced apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2010; 298 (1): L23–L35. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00251.2009>. PMID: 19854954
12. Potin V.V., Borovik N.V., Tiselko A.V. Insulinoterapiya bolnykh sakharnym diabetom 1-go tipa vo vremya beremennosti. [Insulin therapy during pregnancy in women with type 1 diabetes]. *Sakharnyy Diabet.* 2009; 1: 39–41. [In Russ.]

Submitted 13.09.2015

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ – 2016

ФГБНУ «НИИ общая реаниматология им. В. А. Неговского»
г. Москва, ул. Петровка, 25/2, +7 (495) 650-25-17
www.niiorramn.ru • niiorramn@niiorramn.ru

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»
14 марта – 08 апреля

Симпозиум «Фармакотерапия критических состояний» в рамках
XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»
11–14 апреля

Международная конференция (Бухара, Узбекистан)
«Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и токсикологии»
28–29 апреля

XII ежегодная Всероссийская конференция с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»
02–03 июня

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»
07 ноября – 02 декабря

Всероссийская конференция молодых ученых
«Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии»
16 ноября

XVIII Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»
17–18 ноября

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ОСТРЕЙШЕГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА

А. Е. Захарова¹, Е. А. Спиридонова^{2,3}, Н. Ф. Плавун^{1,3},
Ю. В. Никифоров⁴, Е. Д. Авдеева³, М. Б. Лагутин⁵

¹ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова
Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 3

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России;
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁵ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1

The Analysis of the Risk Factors of Adverse Prognosis of Myocardial Infarction in the Acute Period

A. E. Zakharova¹, E. A. Spiridonova^{2,3}, N. F. Plavunov^{1,3},
Yu. V. Nikiforov⁴, E. D. Avdeeva³, M. B. Lagutin⁵

¹A. S. Puchkov Station of emergency medical care, Department of Health of Moscow,
3, 1st Koptelsky Bystreet, Moscow 129090, Russia

²D. Rogachev Federal scientific clinical centre of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1, Samora Mashela St., GSP-7, Moscow 117997, Russia

³A.I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia,
20, Delegatskaya St., Build 1, Moscow 127473, Russia

⁴V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

⁵M. V. Lomonosov Moscow State University,
1, Universitetskaya Plaza, Moscow 119234, Russia

Цель — выявление факторов риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда в острейшем периоде течения заболевания на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись карты вызова специализированных реанимационно-анестезиологических бригад ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы к больным с осложненным течением инфаркта миокарда. Исследование выполнили в двух группах больных. Первая группа — осложненное течение острейшего периода инфаркта миокарда с исходом в остановку кровообращения ($n=184$), вторая группа (группа сравнения) — осложненное течение острейшего течения инфаркта миокарда без исхода в остановку кровообращения ($n=271$). Статистическая обработка материала: для выявления значимого различия двух биномиальных наблюдений применяли точный критерий Барнарда (Barnard's Exact Test).

Результаты исследований. Выявили наличие достоверно подтвержденного ($p=0,010$) риска осложненного течения острейшего периода инфаркта миокарда с исходом в остановку кровообращения в возрастной группе от 40 до 60 лет. Группа больных с инфарктом миокарда, осложненным остановкой кровообращения, характеризовалась значительно и достоверно большей интенсивностью болевого синдрома (интенсивность болевого синдрома 9—10 баллов: группа больных с остановкой кровообращения — 11,2%, группа сравнения — 3%, $p=0,000$). Зафиксированное у 50% больных с остановкой кровообращения сочетание клинических проявления альвеолярного отека легких и аритмии указывает на неблагоприятный прогноз (группа сравнения — 28,7% случаев,

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

$p=0,018$). Тахисистолия была наиболее распространенной формой нарушения ритма в момент остановки кровообращения.

Заключение. Факторами риска неблагоприятного исхода осложненного инфаркта миокарда в острейшем периоде являются: возраст от 40 до 60 лет, болевой синдром высокой интенсивности, наличие кардиогенного шока в сочетании с альвеолярным отеком легких и тахикардией.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; остановка кровообращения

The aim was to identify the risk factors contributed to adverse outcome of myocardial infarction (MI) in the acute period of the disease at a pre-hospital stage.

Materials and methods. The study included the call cards of specialized resuscitation and anesthesia units of the budgetary institution A. S. Puchkov «Station of emergency medical care», to patients with complicated MI. The study included two groups of patients. The first group comprised of patients with complicated MI which resulted in circulatory arrest ($n=184$), the second group (the group of comparison) included patients with complicated MI without the outcome in circulatory arrest ($n=271$). Statistical processing of the material: significance of differences between two binomial observations was evaluated by the Barnard's Exact Test.

The results of the research. The presence of risk of MI complication as a stopping of blood circulation was confirmed in patients of the age group of 40–60 years ($P=0.01$). Patients with MI complicated by a circulatory arrest was characterized by a significantly greater intensity of pain syndrome (the pain intensity of 9–10 points was typical for 11.2% and 3% of patients of the group with circulatory arrest and the group of comparison, respectively; $P<0.001$). The combination of clinical manifestations of alveolar pulmonary edema and arrhythmia occurred in 50% of patients with circulatory arrest, resulted in poor prognosis (the frequency of same parameters in a control group was 28.7%, $P=0.018$). Tachysystolic arrhythmia was the most common form of alteration at a circulatory arrest.

Conclusions. The risk factors for MI adverse outcome in acute period included age from 40 to 60 years, pain of high intensity, presence of cardiogenic shock in combination with alveolar pulmonary edema and tachyarrhythmia.

Key words: acute myocardial infarction; circulatory arrest

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-50-60

Введение

Ишемическая болезнь сердца с исходом в острый инфаркт миокарда является одной из ведущих причин смертности населения. В опубликованных в Nature Reviews Cardiology [2011] результатах эпидемиологических исследований социальная значимость проблемы определена как «пандемия заболеваний коронарной артерии», характеризующаяся «глубокими последствиями для личности, общества и глобального здравоохранения» [1].

Международными научными кооперированными группами проведено большое число популяционных исследований, направленных на выявление факторов риска неблагоприятного исхода патологического процесса. Установлено, что наиболее значимыми клиническими критериями для краткосрочного прогноза является наличие или отсутствие подъема сегмента ST, продолжительность и степень выраженности проявлений ишемической болезни сердца, а также экстракардиальных заболеваний [2–6]. В профильной литературе показатель 30-суточной летальности указывается в качестве одного из индикаторов эффективности оказания медицинской помощи в остром периоде течения инфаркта миокарда [7–11].

Неоспорима актуальность организационных вопросов оперативного оказания медицинской по-

Introduction

Ischemic heart disease which commonly results in acute myocardial infarction (MI) is a leading cause of mortality. The social importance of the problem has been referred to as «the pandemics of coronary artery disease» characterized by «profound consequences for individuals, society and global health» [1].

International research cooperative group performed numerous population-based studies to identify risk factors for adverse outcome of the pathological process. The significant clinical criteria for short-term prognosis include the presence or absence of ST-segment elevation, the duration and the severity of coronary heart disease manifestations and extracardiac diseases [2–6]. In specialized literature, the indicator of 30-day mortality is considered to be one of the efficiency indicators of medical care efficacy in acute period of MI [7–11].

The importance of in-time medical care is undeniable. According to C. Seghieri et al. [2012] detailing of so-called «institutional variables», reflecting both the hospital characteristics and evaluating the effectiveness of patient clustering within performing of diagnostic and therapeutic measures seriously impacted prognosis of the disease. The authors emphasized the importance of in-time detection of clinically unfavorable characteristics for subsequent stratification of a lethal outcome risk [12].

мощи. По мнению С. Seghier и соавторов [2012] детализация так называемых «организационных переменных», отражающих как характеристики стационаров, так и оценку эффективности кластеризации больных в процессе выполнения диагностических и лечебных мероприятий, оказывает выраженное влияние на прогноз заболевания. Авторы работы подчеркивают значимость своевременного выявления клинически неблагоприятных признаков для последующей стратификации групп риска развития летального исхода [12].

Применительно к госпитальному этапу оказания медицинской помощи подходы к оценке тяжести состояния больного инфарктом миокарда в настоящее время разносторонне обоснованы. Своевременный анализ модифицируемых факторов риска позволяет адаптировать протоколы лечения к условиям urgentной кардиологической задачи [1, 5]. Вместе с тем, объективная сложность верификации клинических проявлений ишемии миокарда в острейшем периоде течения заболевания в значительной степени ограничивает возможность дифференцированного подхода к лечению. Особую актуальность указанная проблема приобретает на догоспитальном этапе в связи с задачей обеспечения необходимого объема оказания медицинской помощи в оперативном режиме: Европейскими протоколами ведения больных с инфарктом миокарда определены показания к выполнению эндоваскулярных вмешательств в течение периода, не превышающего 120 минут, а для больных старше 75 лет не более 90 минут [4, 13]. Последнее определяет выявленный нами при литературном поиске высокий интерес к анализу особенностей развития клинической ситуации до поступления пациента в стационар [14–16].

Принимая во внимание изложенное, целью настоящего исследования являлось выявление факторов риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда в острейшем периоде течения заболевания на догоспитальном этапе.

Материал и методы

Работа выполнена на основании анализа клинического материала ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы. Источник информации — 455 карт вызова специализированных реанимационно-анестезиологических бригад СМП к больным с осложненным течением инфаркта миокарда.

Выявление факторов риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда на догоспитальном этапе было выполнено методом сравнительного анализа клинических особенностей течения острейшего периода заболевания в двух группах больных. Первая группа — осложненное течение острейшего периода инфаркта миокарда с исходом в остановку кровообращения ($n=184$), вторая группа (группа сравнения) — ослож-

The approaches to assessing the severity of the disease in patients with MI are versatile reasonable for in-hospital phase of medical care. In-time analysis of modifiable risk factors allows to adapt the protocols for the treatment of patients experiencing urgent cardiological problems [1, 5]. However, the complexity of objective verification of clinical manifestations of MI in acute period limits the possibility of differential approaches to the treatment. These issues are particularly important at a prehospital phase because of the need for providing a necessary volume of medical care online.

European protocols for patients with MI offer endovascular interventions within a period, which does not exceed 120 minutes and 90 minutes in patients older than 75 years old [4, 13]. The latter determines the high interest for analysis of the clinical situations before the patient's admission to the hospital, which was found earlier in our previous studies [14–16].

Therefore, the aim of the present study is to specify the risk factors for adverse outcome of MI in acute period of the disease at a pre-hospital stage.

Materials and Methods

The work is based on the analysis of clinical material of the A. S. Puchkov «Station of emergency medical care», Moscow. The study included 455 call cards of specialized resuscitation teams to patients with complicated MI.

Identifying the risk factors for adverse MI outcome on a pre-hospital phase was performed by comparative analysis of the clinical course of IM acute period in two groups of patients. Patients from the first group experienced circulatory arrest after the MI ($n=184$), whereas patients from the second group (the group of comparison) did not experience circulatory arrest post-MI ($n=271$).

The analysis of the pain intensity was performed according to the scale of 10 points in patients who was conscious by the time of emergency brigade arrival: the subgroup of patients with circulatory arrest included 178 patients; the subgroup of comparison included 266 patients. We also compared the emotional condition in both groups.

Detailing of clinical features of cardiogenic shock development was performed in 73 patients with circulatory arrest and in 120 patients of the control group.

Statistical analyses: to determine the significance of differences between two binomial observations Barnard's Exact Test was employed.

Results and Discussion

Currently, the impact of the gender on IM outcome is recognized by the medical community, and is considered to be I level of evidence [15, 17–19]. The European society of cardiology approved the development of treatment protocols for patients taking into account the patients' gender [15].

The comparison of gender characteristics made in our study showed that men have a significantly

ненное течение острейшего периода инфаркта миокарда без исхода в остановку кровообращения ($n=271$).

Анализ интенсивности болевого синдрома был выполнен по 10 бальной шкале у больных, находящихся в сознании на момент прибытия бригады скорой медицинской помощи: в подгруппе больных с остановкой кровообращения — у 178 больных, в подгруппе сравнений — у 266 больных. В указанных подгруппах также выполнили сравнение степени выраженности нарушений психоэмоционального состояния.

Детализацию клинических особенностей развития кардиогенного шока выполнили у 73 больных с остановкой кровообращения и у 120 больных группы сравнения.

Статистическая обработка материала: для выявления значимого различия двух биномиальных наблюдений применяли точный критерий Барнарда (Barnard's Exact Test).

Результаты и обсуждение

В настоящее время гендерное влияние на исход инфаркта миокарда признано медицинским сообществом и аргументировано клиническим материалом I уровня доказательности [15, 17–19]. Европейским обществом кардиологов обоснована целесообразность разработки протоколов лечения больных с учетом фактора пола [15].

Выполненное в нашем исследовании сравнение гендерных характеристик показало, что мужчины имеют значительно больший риск развития остановки кровообращения в острейшем периоде инфаркта миокарда. В группе больных с остановкой кровообращения соотношение мужчин и женщин составило 62% (114 из 184) и 38% (70 из 184), в группе сравнения — соответственно, 49,1% (133 из 271) и 50,9% (138 из 271).

В анализе представленных результатов следует отметить следующий факт: литературные источники, отражающие показатели 30-ти суточной летальности, свидетельствуют о худшем прогнозе лечения для женщин, во многом обусловленном недооценкой пациентками тяжести состояния и личностными особенностями восприятия клинической ситуации [15]. Указанная тенденция сохраняется и в результатах течения постреанимационной болезни. В работе M. Wissenberg и соавторов [2013], посвященной проблеме 30-ти суточной летальности в группе больных с остановкой кровообращения, также приводятся данные о лучших показателях выживаемости мужчин [17].

Возможно, установленные нами гендерные различия отражают особенности течения именно острейшего периода заболевания. Изложенное нашло подтверждение в профильной литературе. В соответствии с опубликованными в 2008 году G. Nichol и соавторами данными, группа мужчин характеризуется большим риском исхода раннего постагрессивного периода в остановку кровообращения: (соотношение мужчин и женщин — 61%/39%). Следует отметить, что

greater risk of circulatory arrest in acute period of MI. In patients with circulatory arrest, the share of men and women reached 62% (114 of 184) and 38% (70 of 184), respectively. The share of men and women in the comparison group reached 49,1% (133 out of 271) and 50.9% (138 of 271), respectively.

Analyzing presented results, we noted the following fact: according to the published data on 30-day mortality in MI, women have the worst prognosis of treatment, which might be due to the underestimation of clinical condition and personal perception of clinical situation by female patients [15]. This trend continues and results in the course of postresuscitation disease. The work of M. Wissenberg et al [2013], devoted to the problem of 30-day mortality in patients with circulatory arrest, also demonstrated the best survival rates for men [17].

The established gender differences might reflect the characteristics of a clinical course of the most acute period of the disease. The previous fact was described in a specialized literature. According to the data published by G. Nichol and co-authors in 2008, men are characterized by a greater risk of early post-crisis outcome into circulation arrest (the ratio of male to female is 61% to 39%). It should be noted that the statistical analysis was performed on 20 520 cases of circulatory arrest in a population of 21.4 million people. However, the materials presented in the course of the acute period did not include urgent cardiac situations [18].

Our studies have shown the presence of significantly confirmed ($P=0.010$) risk of complicated course of MI with the outcome in a cardiac arrest in the group of age from 40 to 60 years (table 1). In a group of 60–80-years old patients differences were not found. The table 1 presents the results of comparison of the comparison that demonstrates the absence of a direct relationship between the senior age (>80 years) and the outcome of the pathological process. This result is consistent with conclusions from other studies [14].

The results of a detailed analysis of the disease duration before the arrival of emergency brigade (table 2) confirmed the previously published data. The duration of the specified period did not affect the mortality rate [14]. Obviously, the latter conclusion emphasizes the importance of in-time medical care in urgent clinical situation caused by complicated MI.

The duration of CAD had no impact on the outcome of the disease: the new-onset CAD was diagnosed in 44% (81 of 184) and 45% (122 of 271) of patients in the group with circulatory arrest and in the group of comparison, respectively ($P=0.9$). However, the resulting necrosis of the myocardium caused fatal cardiac arrhythmias in 66,3% of cases (122 of 184).

The infarction had anterior localization in 60,3% (111 of 184) of patients from the group with circulatory arrest.

Prehospital Stage

Таблица 1. Возрастная характеристика больных.
Table 1. The age characteristics of the patients.

The age of the patients, years	The complicated course of the MI				<i>P</i> -level of Bernard's criteria
	with the outcome		without the outcome		
	in the circulatory arrest (<i>n</i> =184)		in the circulatory arrest (<i>n</i> =271)		
	Total	%	Total	%	
40–60	57	31	55	20.2	0.010
60–80	93	50.5	145	53.6	0.611
>80	34	18.5	71	26.2	0.056

Note: for Tables 1–3: MI – myocardial infarction.

Примечание: The age of the patients, years – возраст больных, годы. Для таблиц 1–3: The complicated course of the MI – осложненное течение острейшего периода инфаркта миокарда; with the outcome in the circulatory arrest – с исходом в остановку кровообращения; without the outcome in the circulatory arrest – без исхода в остановку кровообращения; Total – всего (абсолютное значение); P-level of Bernard's criteria – достоверность по критерию Бернарда.

Таблица 2. Продолжительность течения инфаркта миокарда до момента начала оказания экстренной медицинской помощи.
Table 2. The duration of MI before the onset of medical care providing.

The duration of MI before the onset of medical care providing, hours	The complicated course of the MI				<i>P</i> -level of Bernard's criteria
	with the outcome		without the outcome		
	in the circulatory arrest (<i>n</i> =184)		in the circulatory arrest (<i>n</i> =271)		
	Total	%	Total	%	
1–2	90	48.9	182	67.1	0.000
3	52	28.3	41	15.1	0.001
>3	18	9.8	41	15.1	0.097

Примечание: The duration of MI before the onset of medical care providing, hours – продолжительность течения инфаркта миокарда до момента начала оказания экстренной медицинской помощи, часы.

анализ выполнен на статистическом массиве из 20 520 случаев остановки кровообращения в популяции численностью 21,4 миллиона человек. Однако, к сожалению, в представленных материалах особенности течения острейшего периода при urgentных кардиологических ситуациях не рассматриваются [18].

Проведенные нами исследования показали наличие достоверно подтвержденного ($p=0,010$) риска осложненного течения острейшего периода инфаркта миокарда с исходом в остановку кровообращения в возрастной группе от 40 до 60 лет (табл. 1). В возрастном диапазоне 60–80 лет существенных различий установлено не было. Представленные в таблице результаты сравнения характера осложнений демонстрируют отсутствие непосредственной взаимосвязи старческого возраста (>80 лет) и исхода патологического процесса. Аналогичный вывод сформулирован и в иных исследованиях [14].

Результаты детального анализа продолжительности периода течения заболевания до прибытия бригады СМП (табл. 2) подтвердили опубликованные ранее данные об отсутствии непосредственного влияния указанного периода на показатель летальности [14]. Очевидно, последнее заключение подчеркивает значимость оперативного оказания необходимого объема экстренной медицинской помощи в urgentной ситуации, обусловленной осложненным течением инфаркта миокарда.

The study showed that the group of patients with MI complicated by circulatory arrest, was characterized by significantly greater pain intensity. The pain intensity was estimated as 7–8 points in 31,5% (56 of 178) and in 17,3% (46 of 266) of patients in the group of patients with circulatory arrest and in the group of comparison, respectively; $P=0.001$. The pain intensity was estimated as 9–10 points in 20 of 178 (11.2%) and in 8 of 266 (3%) of patients in the group of patients with cardiac arrest and in the group of comparison, respectively; $P<0.001$ (table 3).

The predictive value of pain intensity has been widely discussed in the literature in regard to its variability, the course of pathological process and the influence of some factors such as gender, race, age, and degree of pain perception by the patient [14, 15]. Studies published by M. Edwards and coauthors [2011] included the cohorts of patients' referrals to the Department of emergency of medical care with potential acute coronary system and continue to be of great interest [14]. The assessment of pain syndrome intensity was performed according to identical research methodology using a 10-point scale. Severe pain was defined as a pain intensity similarly evaluated at 9 or 10 points. It was shown that the pain intensity exhibiting an independent factor of the disease onset did not significantly affect progression of acute MI and complications including fatal outcomes [14]. The authors considered estimating prognosis by TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) scale. It considers the anginal attack in

Таблица 3. Интенсивность болевого синдрома у больных с осложненным течением инфаркта миокарда.
Table 3. The pain intensity in the patients with complicated MI.

The pain intensity, points	The complicated course of the MI				P-level of Bernard's criteria
	with the outcome		without the outcome		
	in the circulatory arrest (n=184)		in the circulatory arrest (n=271)		
	Total	%	Total	%	
1 - 4	17	9.6	52	19.5	0.005
5 - 6	62	34.8	135	50.8	0.001
7 - 8	56	31.5	46	17.3	0.001
9 - 10	20	11.2	8	3	0.000
Painless ischemia	23	12.9	25	9.4	0.269

Примечание: The pain intensity, points — интенсивность болевого синдрома, баллы; Painless ischemia — безболевая ишемия.

Продолжительность ИБС не оказала влияния на исход заболевания: в группе больных с остановкой кровообращения впервые возникшая ИБС выявлена в 44% (81 из 184), в группе сравнения — в 45% (122 из 271), $p=0,909$. Однако, первично возникший некроз миокарда в 66,3% случаев (122 из 184) явился причиной фатальных нарушений сердечного ритма.

В группе с остановкой кровообращения в 60,3% (111 из 184) случаев инфаркт имел переднюю локализацию.

Результаты исследований показали, что группа больных с инфарктом миокарда, осложненным остановкой кровообращения, характеризовалась значительно и достоверно большей интенсивностью болевого синдрома (интенсивность болевого синдрома 7–8 баллов: группа больных с остановкой кровообращения — 31,5% (56 из 178), группа сравнения — 17,3% (46 из 266), $p=0,001$; интенсивность болевого синдрома 9–10 баллов: группа больных с остановкой — 11,2% (20 из 178), группа сравнения — 3% (8 из 266), $p=0,000$), (табл. 3).

Прогностическое значение интенсивности болевого синдрома широко обсуждается в литературе в связи с его вариабельностью, обусловленной как течением патологического процесса, так и влиянием ряда факторов — пол, расовая принадлежность, возраст, степень субъективности восприятия больным ситуации [14, 15]. Представляют интерес опубликованные М. Edwards и соавторами [2011] результаты когортных исследований обращений пациентов в отделения неотложной медицинской помощи с потенциальным острым коронарным синдромом. Оценка интенсивности болевого синдрома осуществлялась по идентичной нашему исследованию методике — 10-ти бальной шкале; сильная боль определялась как 9 или 10 баллов. В работе показано, что интенсивность болевого синдрома — как самостоятельный фактор в дебюте развития заболевания не оказала существенного влияния на последующее прогрессирование острого инфаркта миокарда и его осложнений (в том числе, с летальным исходом) [14]. Более значимой для осуществления прогноза авторы назвали шкалу TIMI

the connection with other clinical criteria: age greater than 65 years; having at least 3 risk factors for CAD (hypercholesterolemia, family history of CAD, diabetes mellitus, arterial hypertension), previously identified 50% or more stenosis of a coronary artery; ST segment deviation; two strokes or more in the previous 24 hours; aspirin within the previous seven days; elevated levels of cardiac biomarkers in blood serum [14].

We definitely accept an integrated approach to assessing severity of a patient condition. These scales, however, can be employed only on an in-hospital base. The possibilities of a pre-hospital examination of patients are technologically limited. The delay in hospitalization due to expanded list of the diagnostic events could also be unacceptable. The results of our studies clearly demonstrate the predictive value of pain severity for outcome prediction in MI especially in case of fulminant MIs.

In patients with circulatory arrest the painless form of myocardial ischemia was evidenced in a large number of cases — 12,9% (23 out of 178) if compared to the group of comparison — 9,4% (25 of 266), $P=0.3$). It should be noted that according to literature data, the absence of angina attacks is considered to be a factor of poor prognosis, especially in patients at ages older than 65. Taking into account the subjectivity of the complaints from patients, denying them the presence of angina attack might due to inadequate interpretation of the severity of their condition and lack of awareness about life-threatening manifestations of this disease [15].

Emotional disorders including the anxiety depression are characterized by depressed mood, lack of positive attitudes to the treatment, retardation of speech and thought. They were observed in 37% of cases (66 out of 178) and in 15.4% of cases (41 of 266) in the group of patients with circulatory arrest and in the group of comparison $P<0.001$, respectively. There was a significantly higher number of psychomotor agitation cases in the group with a circulation arrest — 15,7% (28 out of 184) versus 8,6% (23 of 266) (study group and comparison group, respectively; $P=0.018$).

Obviously, the pathophysiological processes, which resulted in the formation of a blood clot or

(Thrombolysis In Myocardial Infarction), рассматривающую ангинозный приступ в совокупности с иными клиническими критериями: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертензия); ранее выявленный 50%-ый и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента ST; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови [14]. Безусловно, мы разделяем целесообразность комплексного подхода в оценке тяжести состояния больного. Однако в полной мере указанные шкалы могут быть использованы только в условиях стационара. На догоспитальном этапе возможности обследования больных ограничены как технологически, так и недопустимостью необоснованной отсрочки госпитализации вследствие выполнения расширенного перечня диагностических мероприятий. Считаем необходимым подчеркнуть, что результаты наших исследований отчетливо продемонстрировали прогностическое значение болевого синдрома на исход инфаркта миокарда при молниеносных формах его течения.

В группе больных с остановкой кровообращения безболевая форма ишемии миокарда была зарегистрирована в большем числе случаев (12,9% (23 из 178) по сравнению с группой сравнения — 9,4% (25 из 266), $p=0,269$). Следует отметить, что отсутствие классического ангинозного приступа в профильной литературе рассматривается в качестве фактора неблагоприятного прогноза, особенно в группе пациентов старше 65 лет. Принимая во внимание субъективность формулировок жалоб со стороны больных, отрицание ими наличия ангинозного приступа может быть обусловлено неадекватной трактовкой тяжести состояния и недостаточной информированностью о жизнеугрожающих проявлениях заболевания [15].

Эмоциональные расстройства в виде тревожной депрессии, характеризующиеся подавленностью настроения, отсутствием позитивной установки на лечение, заторможенностью речи и мышления, в группе больных с остановкой кровообращения были установлены в 37% случаев (66 из 178), в группе сравнения в 15,4% случаев (41 из 266), $p=0,000$. Достоверно большее число случаев психомоторного возбуждения также наблюдали в группе с остановкой кровообращения — 15,7% (28 из 184), в группе сравнения — 8,6% (23 из 266), $p=0,018$.

Очевидно, что патофизиологические процессы, результатом которых стало формирование тромба или спазм коронарных артерий, определяют характер гемодинамического ответа.

coronary arteries spasm, determine the nature of the hemodynamic response.

E. Shin and co-workers [2015] showed a significantly greater risk of circulatory arrest due to spontaneous vascular spasm within the pre-hospital phase [16]. The etiology of cardiogenic shock in case of MI is associated with the severe left ventricular dysfunction, concomitant acute left and right heart failure, acute mitral regurgitation and the rupture of interventricular septum. In-time diagnosis of risk factors of critical violations of systemic perfusion determines the choice of effective methods of treatment (including surgery) and, consequently, the outcome of the disease [19–21].

This study could not determine the differences in the incidence of cardiogenic shock in research groups. The altered perfusion, caused by resistant to vasopressors in case of hypotension in patients with circulatory arrest, occurred in 32.6% and 36.2% of the patients in the group of patients with circulatory arrest and in control group, respectively ($P=0.6$). Significant and non-significant difference in the incidence of cardiogenic shock, due to the presence of life-threatening forms of arrhythmias occurred in 7.1% (13 of 184) of patients with circulatory arrest and in 8.1% (22 of 271) of patients in the group of comparison ($P=0.7$). Thus, in most patients, circulatory arrest was observed suddenly in the absence of severe hypotension or life-threatening heart rhythm disorders. The combination of cardiogenic shock and alveolar pulmonary edema was a messenger of circulatory arrest in 27.4% of cases (20 of 73); such clinical MI manifestation in the group of comparison were observed in a smaller number of patients — 20% (24 of 120). However, these differences were not significant ($P=0.7$).

Alveolar pulmonary edema was diagnosed in 22.8% (42 of 184) and in 32.1% (87 of 271) of patients with circulatory arrest and in the group of comparison, respectively ($P=0.032$).

The alveolar pulmonary edema in group with circulatory arrest occurred in normotensive and hypertensive patients in 42.9% (18 of 42) and in 9.5% (4 of 42) of cases, respectively. The analysis presented dictates the need of paying attention to the sudden occurrence of fatal arrhythmias. The right ventricular failure in the group of comparison developed in hypertensive and normotensive patients in 48.3% (42 of 87, $P=0.000$) and 24.1% (21 of 87) of cases, $P=0.33$.

The combination of the clinical manifestations of alveolar pulmonary edema and arrhythmias, recorded in 50% of patients with circulatory arrest (21 of 42), indicate a poor prognosis. A similar combination in the group of comparison was diagnosed in 28.7% of cases (25 of 87), $P=0.018$. The most common form of rhythm disturbance at the time of circulatory arrest (71.4% — 15 of 21) was tachysystole. In the group of

Е. Shin и соавторы [2015] применительно к догоспитальному этапу показали достоверно больший риск возникновения остановки кровообращения вследствие спонтанного сосудистого спазма [16]. Этиология кардиогенного шока при инфаркте миокарда связана с возникновением тяжелой дисфункции левого желудочка, сочетанной острой лево- и правожелудочковой недостаточности, острой митральной регургитации, разрыва межжелудочковой перегородки. Своевременная диагностика факторов риска развития системных критических нарушений перфузии определяет выбор эффективных методов лечения (в том числе хирургических) и, следовательно, исход заболевания [19–21].

Считаем необходимым сделать особый акцент на том, что нами не были установлены различия в частоте возникновения кардиогенного шока в исследовательских группах. Нарушения перфузии, возникшие вследствие устойчивой к применению вазопрессоров гипотензии у больных с остановкой кровообращения, имели место в 32,6% случаев (60 из 184), в группе сравнения — в 36,2% случаев ($p=0,572$). Существенно и отсутствие значимых различий в частоте возникновения кардиогенного шока, обусловленного наличием жизнеугрожающих форм аритмий: в группе больных с остановкой кровообращения 7,1% (13 из 184), в группе сравнения — 8,1% (22 из 271), $p=0,699$. Таким образом, у большинства пациентов остановка кровообращения была зафиксирована внезапно при отсутствии выраженной гипотензии или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Сочетание кардиогенного шока и проявлений альвеолярного отека легких было предвестником остановки кровообращения в 27,4% случаев (20 из 73); подобное клиническое проявление инфаркта миокарда в группе сравнения наблюдалось у меньшего числа больных — 20% (24 из 120), однако эти различия не были определены достоверными ($p=0,732$).

Альвеолярный отек легких был диагностирован в группе больных с остановкой кровообращения в 22,8% случаев (42 из 184), в группе сравнения — в 32,1% (87 из 271), $p=0,032$.

В группе больных с остановкой кровообращения альвеолярный отек легких в 42,9% случаев протекал на фоне нормотензии (18 из 42) и в 9,5% случаев гипертензии (4 из 42). Анализ изложенного диктует необходимость повторно обратить внимание на внезапности возникновения фатальных нарушений ритма сердца. У большинства больных группы сравнения правожелудочковая недостаточность развилась в условиях достоверно большего числа случаев артериальной гипертензии — 48,3% (42 из 87), $p=0,000$ и нормотензии — 24,1% (21 из 87), $p=0,33$.

Зафиксированное у 50% больных с остановкой кровообращения (21 из 42) сочетание клини-

comparison the increase in heart rate was detected in significantly fewer number of cases (20% — 5 of 25), $P=0.001$. Apparently, this combination should also be considered as one of the messengers of adverse outcome. There is evidence in the literature, which confirms our results: a significantly greater number of ventricular tachycardia/ fibrillation episodes occurred in case of deaths due to MI [22, 23].

Depression of consciousness due to critical violations of cerebral perfusion is considered to be a poor prognosis. Stupor-coma I was diagnosed in 51.6% of patients (95 of 184) at the time of circulatory arrest. In the comparison group depression of consciousness until the specified level was found in 7% of cases (19 of 271), $P=0.000$.

Obviously, the presented clinical manifestations of MI complicated course reflect only early «post-press» response of damage to the coronary arteries. J. Cao [2015] published the results of multivariate logistic analysis of in-patient mortality. The risk factors of death included: senior age (>65 years), a long period from symptom onset to the beginning of medical care, the presence of renal insufficiency and ejection fraction of the left ventricle $<30\%$ [21]. We explain some difference between our results and the results obtained by J. Cao the differences in staging of pathophysiological and pathological processes. These differences might dominate in front of detailing of the life-threatening symptoms of MI in order to stratify the risk of unfavourable prognosis [12, 24, 25].

The results that we present underline the need for further investigation of this problem. It should be taken into account the features reflecting the situation. The report from the American Society of Cardiologists (Heart Disease and Stroke Statistics — A Report From the American Heart Association) Published in the Circulation, 2011 prohibits the formation of final conclusions based on short-term observations. Otherwise, the inevitable «misinterpretation of time trends», empirically identified in the management of patients with acute myocardial infarction, occurs [5].

The results of the research indicate the transience of a critical situation and therefore the inadmissibility of delay of ER to the patient later than 10–15 minutes. The timeliness of call and hospitalization within less than 90 minutes are equally important. The implementation of these principles is achieved by a ER station and the Department of Healthcare of the City of Moscow due to strict regulation of the volume of emergency actions at the bedside within 30 minutes, and during transportation to the hospital.

Conclusion

Thus, the results of our research allowed to formulate a group of risk factors for adverse outcome of complicated myocardial infarction in acute period:

ческих проявления альвеолярного отека легких и аритмии указывало на неблагоприятный прогноз; аналогичное сочетание в группе сравнения диагностировали в 28,7% случаев (25 из 87), $p=0,018$. Тахисистолия была наиболее распространенной формой нарушения ритма в момент остановки кровообращения (71,4% — 15 из 21). В группе сравнения увеличение частоты сердечных сокращений было выявлено в достоверно меньшем числе наблюдений (20% — 5 из 25), $p=0,001$. По видимому, указанное сочетание также следует рассматривать в качестве одного из предикторов неблагоприятного исхода. В литературе имеются свидетельства, подтверждающие полученные нами результаты: достоверно большее число эпизодов желудочковой тахикардии/фибрилляции имело место у умерших вследствие инфаркта миокарда больных [22, 23].

Угнетение сознания, возникшее на фоне критических нарушений перфузии головного мозга, свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе. В момент диагностики остановки кровообращения у 51,6% больных (95 из 184) были диагностированы сопор-кома I; в группе сравнения угнетение сознания до указанного уровня было установлено в 7% случаев (19 из 271), $p=0,000$.

Очевидно, что изложенные нами клинические проявления осложненного течения инфаркта миокарда отражают только лишь ранний постагрессивный ответ на повреждение коронарных артерий. J. Сао [2015] опубликованы результаты многомерного логистического анализа стационарной летальности. К числу факторов риска смерти были отнесены: преклонный возраст (> 65 лет), длительное время от момента появления симптомов заболевания до начала оказания медицинской помощи, наличие почечной недостаточности и фракции выброса левого желудочка $<30\%$ [21]. Различия в полученных нами и J. Сао результатах мы связываем с этапностью реализации патофизиологических и патоморфологических процессов. Указанные различия являются аргументацией доминирующей в настоящее время в литературе точки зрения о необходимости детализации жизнеугрожающих проявлений инфаркта мио-

карда с целью стратификации групп риска неблагоприятного прогноза [12, 24, 25].

Представленные результаты диктуют необходимость дальнейшей разработки проблемы. Следует учитывать присущую статистическим показателям инерционность объективного отражения ситуации. В опубликованном в журнале *Circulation* [2011] докладе Американского общества кардиологов (Heart Disease and Stroke Statistics — A Report From the American Heart Association) указывается на недопустимость формирования окончательных выводов на основании краткосрочных наблюдений. В противном случае неизбежны «неправильные толкования временных тенденций», эмпирически выявленных при ведении больных с острым инфарктом миокарда [5].

Результаты выполненных исследований указывают на скоротечность развития критической ситуации и, следовательно, недопустимость отсрочки прибытия бригады скорой медицинской помощи к больному более чем через 10–15 минут. Столь же значимой является оперативность выполнения вызова и направления на госпитализацию в профильный стационар в период, не превышающий 90 минут. Выполнение указанных принципов достигается Станцией скорой и неотложной медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы за счет четкой регламентации объема экстренных мероприятий у постели больного в течение 30 минут, а также во время транспортировки в салоне санитарного транспорта.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать группу факторов риска неблагоприятного исхода осложненного инфаркта миокарда в острейшем периоде: возраст от 40 до 60 лет, болевой синдром высокой интенсивности, наличие кардиогенного шока в сочетании с альвеолярным отеком легких и тахикардией.

Литература

1. Ruff C.T., Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (3): 140–147. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.199>. PMID: 21173793
2. McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* 2011; 124 (1): 40–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023>. PMID: 21187184
3. Gale C.P., Cattle B.A., Woolston A., Baxter P.D., West T.H., Simms A.D., Blaxill J., Greenwood D.C., Fox K.A., West R.M. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (5): 630–639. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr381>. PMID: 22009446
4. Silber S. Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European

References

1. Ruff C.T., Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (3): 140–147. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.199>. PMID: 21173793
2. McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* 2011; 124 (1): 40–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023>. PMID: 21187184
3. Gale C.P., Cattle B.A., Woolston A., Baxter P.D., West T.H., Simms A.D., Blaxill J., Greenwood D.C., Fox K.A., West R.M. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (5): 630–639. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr381>. PMID: 22009446
4. Silber S. Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European

- Society of Cardiology (ESC) 2010. *Herz*. 2010; 35 (8): 558–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-010-3401-8>. PMID: 21107514
5. Roger V.R., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18–e209. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701>. PMID: 21160056
 6. Carville S.F., Henderson R., Gray H. The acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Clin. Med.* 2015; 15 (4): 362–367. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-362>. PMID: 26407386
 7. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., Shaw L.K., Lin M., Peterson E.D., Califf R.M., Kong D.F., Roe M.T. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3110–3117. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981>. PMID: 19506116
 8. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M., Schreiner G.C., Chen J., Bradley E.H., Wang Y., Lin Z., Straube B.M., Rapp M.T., Normand S.L., Drye E.E. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009; 2 (5): 407–413. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256>. PMID: 20031870
 9. Aylin P., Bottle A., Majeed A. Use of administrative data or clinical databases as predictors of risk of death in hospital: comparison of models. *BMJ*. 2007; 334 (7602): 1044. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39168.496366.55>. PMID: 17452389
 10. Krumholz H.M., Brindis R.G., Brush J.E., Cohen D.J., Epstein A.J., Furie K., Howard G., Peterson E.D., Rathore S.S., Smith S.C., Spertus J.A., Wang Y., Normand S.L.; American Heart Association; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council; American College of Cardiology Foundation. Standards for statistical models used for public reporting of health outcomes: an American Heart Association Scientific Statement from the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group: cosponsored by the Council on Epidemiology and Prevention and the Stroke Council. *Circulation*. 2006; 113 (3): 456–462. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170769>. PMID: 16365198
 11. Krumholz H.M., Normand S.L., Spertus J.A., Shahian D.M., Bradley E.H. Measuring performance for treating heart attacks and heart failure: the case for outcomes measurement. *Health Aff. (Millwood)*. 2007; 26 (1): 75–85. <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.26.1.75>. PMID: 17211016
 12. Seghieri C., Mimmi S., Lenzi J., Fantini M.P. 30-day in-hospital mortality after acute myocardial infarction in Tuscany (Italy): an observational study using hospital discharge data. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 170. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-170>. PMID: 23136904
 13. Bucholz E.M., Butala N.M., Rathore S.S., Dreyer R.P., Lansky A.J., Krumholz H.M. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2014; 130 (9): 757–767. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009480>. PMID: 25052403
 14. Edwards M., Chang A.M., Matsuura A.C., Green M., Robey J.M., Hollander J.E. Relationship between pain severity and outcomes in patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 58 (6): 501–507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.05.036>. PMID: 21802776
 15. Chieffo A., Buchanan G.L., Mauri F., Mehili J., Vaquerizo B., Moynagh A., Mehran R., Morice M.C. ACS and STEMI treatment: gender-related issues. *EuroIntervention*. 2012; 8 (Suppl P): P27–P35. <http://dx.doi.org/10.4244/EIJV8SPA6>. PMID: 22917787
 16. Shin E.S., Ann S.H., Singh G.B., Lim K.H., Yoon H.J., Hur S.H., Her A.Y., Koo B.K., Akasaka T. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8 (9): 1059–1067. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.03.010>. PMID: 26298073
 17. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardtsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1377–1384. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278483>. PMID: 24084923
 18. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Lowe R., Brown T., Rea T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008; Society of Cardiology (ESC) 2010. *Herz*. 2010; 35 (8): 558–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-010-3401-8>. PMID: 21107514
 5. Roger V.R., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18–e209. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701>. PMID: 21160056
 6. Carville S.F., Henderson R., Gray H. The acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Clin. Med.* 2015; 15 (4): 362–367. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-362>. PMID: 26407386
 7. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., Shaw L.K., Lin M., Peterson E.D., Califf R.M., Kong D.F., Roe M.T. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3110–3117. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981>. PMID: 19506116
 8. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M., Schreiner G.C., Chen J., Bradley E.H., Wang Y., Lin Z., Straube B.M., Rapp M.T., Normand S.L., Drye E.E. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009; 2 (5): 407–413. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256>. PMID: 20031870
 9. Aylin P., Bottle A., Majeed A. Use of administrative data or clinical databases as predictors of risk of death in hospital: comparison of models. *BMJ*. 2007; 334 (7602): 1044. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39168.496366.55>. PMID: 17452389
 10. Krumholz H.M., Brindis R.G., Brush J.E., Cohen D.J., Epstein A.J., Furie K., Howard G., Peterson E.D., Rathore S.S., Smith S.C., Spertus J.A., Wang Y., Normand S.L.; American Heart Association; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council; American College of Cardiology Foundation. Standards for statistical models used for public reporting of health outcomes: an American Heart Association Scientific Statement from the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group: cosponsored by the Council on Epidemiology and Prevention and the Stroke Council. *Circulation*. 2006; 113 (3): 456–462. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170769>. PMID: 16365198
 11. Krumholz H.M., Normand S.L., Spertus J.A., Shahian D.M., Bradley E.H. Measuring performance for treating heart attacks and heart failure: the case for outcomes measurement. *Health Aff. (Millwood)*. 2007; 26 (1): 75–85. <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.26.1.75>. PMID: 17211016
 12. Seghieri C., Mimmi S., Lenzi J., Fantini M.P. 30-day in-hospital mortality after acute myocardial infarction in Tuscany (Italy): an observational study using hospital discharge data. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 170. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-170>. PMID: 23136904
 13. Bucholz E.M., Butala N.M., Rathore S.S., Dreyer R.P., Lansky A.J., Krumholz H.M. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2014; 130 (9): 757–767. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009480>. PMID: 25052403
 14. Edwards M., Chang A.M., Matsuura A.C., Green M., Robey J.M., Hollander J.E. Relationship between pain severity and outcomes in patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 58 (6): 501–507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.05.036>. PMID: 21802776
 15. Chieffo A., Buchanan G.L., Mauri F., Mehili J., Vaquerizo B., Moynagh A., Mehran R., Morice M.C. ACS and STEMI treatment: gender-related issues. *EuroIntervention*. 2012; 8 (Suppl P): P27–P35. <http://dx.doi.org/10.4244/EIJV8SPA6>. PMID: 22917787
 16. Shin E.S., Ann S.H., Singh G.B., Lim K.H., Yoon H.J., Hur S.H., Her A.Y., Koo B.K., Akasaka T. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8 (9): 1059–1067. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.03.010>. PMID: 26298073
 17. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardtsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1377–1384. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278483>. PMID: 24084923
 18. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Lowe R., Brown T., Rea T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008;

Prehospital Stage

- 300 (12): 1423–1431. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.12.1423>. PMID: 18812533
19. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г., Лямин А.Ю., Харламова И.Е., Магилевец А.И. Ранняя диагностика критических перфузионных расстройств кровообращения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 25–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>
 20. Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>
 21. Cao J., Liu W., Zhu J., Zhao H. Risk factors and clinical characteristics of in-hospital death in acute myocardial infarction with IABP support. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (5): 8032–8041. PMID: 26221368
 22. Ng R., Yeghiazarians Y. Post myocardial infarction cardiogenic shock: a review of current therapies. *J. Intensive Care Med.* 2013; 28 (3): 151–165. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066611411407>. PMID: 21747126
 23. Khalid L., Dhakam S.H. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (1): 34–40. <http://dx.doi.org/10.2174/157340308783565456>. PMID: 19924275
 24. Kolte D., Khera S., Aronow W.S., Mujib M., Palaniswamy C., Sule S., Jain D., Gotsis W., Ahmed A., Frishman W.H., Fonarow G.C. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (1): e000590. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000590>. PMID: 24419737
 25. Abdel-Qadir H.M., Ivanov J., Austin P.C., Tu J.V., D'Avila V. Sex differences in the management and outcomes of Ontario patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (6): 691–696. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.09.020>. PMID: 23265097
- 300 (12): 1423–1431. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.12.1423>. PMID: 18812533
19. Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Guseva O.G., Lyamin A.Yu., Kharlamova I.E., Magilevets A.I. Rannaya diagnostika kriticheskikh perfuzionnykh rasstroystv krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early diagnosis of critical postperfusion circulatory disorders. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 25–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>. [In Russ.]
 20. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. [Monitoring the microcirculation in critical conditions: possibilities and limitations. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>. [In Russ.]
 21. Cao J., Liu W., Zhu J., Zhao H. Risk factors and clinical characteristics of in-hospital death in acute myocardial infarction with IABP support. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (5): 8032–8041. PMID: 26221368
 22. Ng R., Yeghiazarians Y. Post myocardial infarction cardiogenic shock: a review of current therapies. *J. Intensive Care Med.* 2013; 28 (3): 151–165. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066611411407>. PMID: 21747126
 23. Khalid L., Dhakam S.H. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (1): 34–40. <http://dx.doi.org/10.2174/157340308783565456>. PMID: 19924275
 24. Kolte D., Khera S., Aronow W.S., Mujib M., Palaniswamy C., Sule S., Jain D., Gotsis W., Ahmed A., Frishman W.H., Fonarow G.C. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (1): e000590. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000590>. PMID: 24419737
 25. Abdel-Qadir H.M., Ivanov J., Austin P.C., Tu J.V., D'Avila V. Sex differences in the management and outcomes of Ontario patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (6): 691–696. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.09.020>. PMID: 23265097

Поступила 01.10.2015

Submitted 01.10.2015

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

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

17th All-Russian Scientific Conference with International Participation on Life Support for Critical States

XVII Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» в очередной раз стала знаковым событием в анестезиологии-реаниматологии. Организаторами конференции, которая состоялась 19—20 ноября 2015 г. в Москве в Конгресс-центре гостиницы «ВЕГА» Измайлово, стали Федеральное агентство научных организаций, Российская Академия наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского», кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Национальный совет по реанимации, Общество по изучению шока (Россия), Совет молодых ученых НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

В работе конференции приняли участие около тысячи делегатов, среди которых были ведущие специалисты и молодые ученые научно-исследовательских институтов, профессорско-преподавательский состав высших медицинских образовательных учреждений, специалисты лечебно-профилактических учреждений из различных субъектов Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Узбекистан и Украины (фото 1).

Конференцию открыл приветственным словом к делегатам директор ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского», лауреат премии Правительства РФ, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, лауреат первой национальной Премии лучшим врачам России «Призвание», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Виктор Васильевич Мороз (фото 2). Он подчеркнул значимость подобных конференций для



Фото 2. Выступление чл.-корр. РАН профессора В. В. Мороза. В Президиуме конференции (слева направо): член-корр. РАН проф. И. В. Ярема (Москва), академик РАН А. А. Буниятов (Москва), проф. Г. А. Ливанов (Санкт-Петербург), проф. Д. М. Сабиров (Республика Узбекистан).

укрепления международного сотрудничества в области анестезиологии-реаниматологии: «Анестезиология-реаниматология — это отрасль медицины, которая имеет огромное значение в национальном здравоохранении. Цель конференции — найти оптимальные пути разрешения наиболее актуальных проблем в этой области. Отличительной чертой нашей конференции является то, что ее трибуна представляется исключительно за качество исследования, невзирая на должности и звания». В. В. Мороз представил доклад «Современная реаниматология: достижения и перспективы», в котором был проанализирован широкий круг последних достижений специальности в области генетики, метаболизма, наномедицины, а также новейшие методы лечения в ОРДС, сепсиса и др.



Фото 1. Во время регистрации участников конференции.



Фото 3. С пленарным докладом выступает д. м. н. А. Н. Кузовлев (Москва).



Фото 4. Выступает д. м. н. С. Е. Хорошилов (Москва).

Второй пленарный доклад на тему «Алгоритмы Европейского совета по реанимации в 2015 году» сделал директор курсов Европейского совета по реанимации и Российского национального совета по реанимации, зав. лабораторией НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского», доктор мед наук А. Н. Кузовлев (фото 3).

На научных заседаниях конференции докладчики из 19 городов России и ближнего зарубежья (Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Красноярск, Омск, Саратов, Тамбовская область, Воронеж, Архангельск, Новосибирск, Кемерово, Обнинск, Уфа, Владикавказ, Пенза, Барнаул, Алматы, Донецк, Ташкент) сделали 98 докладов. Ученые НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского представили 31 доклад, что составило 32% от общего числа выступлений (фото 4, 5).

Доклады были представлены от ведущих научно-исследовательских учреждений, медицинских ВУЗов и клиник, в частности, 1-ого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва), МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва), Российского университета дружбы народов (Москва), Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (Москва), НИИ скорой помощи им. Н. В.Склифосовского (Москва), РНЦХ им. академика Б. В. Петровского (Москва), НИИ Скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), Северного государственного медицинского университета (Архангельск), Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург), Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово), ГКБ им. С. П. Боткина (Москва), ГКБ № 15 им. О. М. Филатова (Москва), Тверской государственной медицинской академии (Тверь), Омской государственной медицинской академии (Омск) и других учреждений (фото 6, 7).

На секционных заседаниях прошли научные дискуссии по следующим темам: «Спорные и нерешенные вопросы острой дыхательной недостаточности и ИВЛ», «Современные достижения в анестезиолого- реаниматологическом обеспечении оперативных вмешательств», «Новейшие достижения экстракорпоральной коррекции гомеостаза», «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии», «Острые расстройства гемодинамики. Анестезиология-реаниматология в



Фото 5. Выступает проф. В. В. Лихванцев (Москва).



Фото 6. Выступает проф. Д. М. Сабилов (Ташкент, Узбекистан).



Фото 7. Выступает д. м. н. Б. В. Батоцыренов (Санкт-Петербург).

кардиохирургии», «Травма и кровопотеря», «Интенсивное лечение острых отравлений». Также был проведен мастер-класс по теме: «Место трахеостомии в лечении тяжелой острой дыхательной недостаточности». Следует отметить эффективность работы оргкомитета конференции: было заслушано более 95% заявленных научных докладов.

Большой интерес участников конференции привлекло заседание «Общества по изучению шока (Россия)» под председательством чл.-корр. РАН В. В. Мороза, чл.-корр. РАН А. И. Салтанова, проф. В. М. Писарева

и проф. И. Г. Бобринской. В докладах были представлены клинические и экспериментальные исследования различных аспектов проблемы шока — одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной реаниматологии, а дискуссия была максимально плодотворной.

Иностранные участники конференции сделали научные сообщения, посвященные различным актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии, активно изучаемым в ведущих медицинских учреждениях стран ближнего зарубежья.

Гости из Узбекистана представили доклады «Ведение пациентов с сочетанной травмой, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом» (авторы: Д. М. Сабиров, Р. Н. Акалаев, А. Л. Россталная), «Профилактика острой почечной недостаточности и противошоковая терапия при острых отравлениях уксусной кислотой тяжелой степени» (авторы: А. М. Хаджибаев, Р. Н. Акалаев, А. А. Стопницкий) и «Анализ когнитивных функций у больных с алкогольной интоксикацией» (авторы: Р. Н. Акалаев, А. А. Стопницкий).

Коллеги из Казахстана выступили с сообщением «Системное протезирование дезинтоксикационной функции печени в клинической практике» (авторы: Е. Л. Исмаилов, С. Н. Ералина).

Коллектив авторов (И. В. Кузнецова, Т. И. Колесникова, И. Л. Босько, А. С. Кузнецов) из Донецка (Украина) представили доклад «Персонализация методов коррекции системы агрегатного состояния крови у пациентов с ишемической болезнью сердца».

В первый день научного форума состоялась ежегодная конференция молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии». Сопредседателями конференции были проф. А. М. Голубев, проф. А. М. Черныш А. М., к.б.н. В. А. Сергунова и к.б.н. Е. А. Черневская. Молодыми учеными из НИИ общей реаниматологии имени В. А. Неговского, Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова и 1-го Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова были представлены доклады на актуальные научно-практические темы, такие, как «Проблемы измерения локальной жесткости мембран эритроцитов при воздействии излучений на кровь», «Влияние селективной гемосорбции на тканевую перфузию при абдоминальном сепсисе», «Поиск механизмов нарушения неспецифического иммунитета при критических состояниях», «Метод электропорации в исследованиях воздействия физико-химических факторов на мембраны эритроцитов» и др.

Впервые за историю проведения конференций состоялся освежающий курс лекций, которые были прочитаны ведущими отечественными учеными (фото 8). Тематика лекций охватила практически все наиболее актуальные проблемы современной анестезиологии-реаниматологии: проф. М. А. Аврущенко прочитала лекцию «Постреанимационные повреждения структуры мозга», проф. Н. В. Белобородова — «Сепсис — состояние проблемы, новые концепции и перспективы», проф. И. А. Козлов — «Прогнозирование и профилактика кардиаль-



Фото 8. В зале во время лекций.



Фото 9. В кулуарах конференции.



Фото 10. Выставка-продажа медицинской литературы.

ных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах», проф. В. В. Лихванцев — «Послеоперационные расстройства ЦНС: делирий и послеоперационная когнитивная дисфункция», проф. В. М. Писарев — «Шоковые последствия «свободного радиализма» и перспективы нашей защиты», проф. Е. А. Спиридонова — «Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств у детей», проф. А. Е. Шестопалов — «Гипергликемия в ОРИТ», проф. А. Г. Яворовский — «Минимизация рисков в кардиоанестезиологии», д.м.н. Б. А. Аксельрод — «Периоперационные сосудистые реакции.

Нарушаем... Лечим? Регулируем!», д.м.н. Б. В. Батоцыренов — «Острые отравления этанолом на фоне алкогольной поливисцеропатии», д.м.н. А. В. Власенко — «Организация респираторной поддержки в отделении реанимации многопрофильного стационара — мультидисциплинарный подход», д.м.н. Н. А. Карпун — «Новые технологии в интенсивном лечении политравмы», д.м.н. Л. А. Кричевский — «Новые возможности в управлении рисками тромбозов», д.м.н. А. Н. Кузовлев — «Нозокомиальная пневмония — принципы диагностики и лечения», д.м.н. Т. В. Смелая — «Лечить не болезнь, а больного. Генетика в реаниматологии», д.м.н. С. Е. Хорошилов — «Экстракорпоральная терапия сепсиса», к.м.н. М. А. Лосткутников — «Антитромбоцитарная, антикоагулянтная и фибринолитическая терапия в лечении ишемических инсультов».

Активные научные дискуссии продолжались и в кулуарах конференции (фото 9).

Во время работы конференции работала выставка, где участники смогли приобрести профессиональную

литературу (фото 10), а также познакомиться с новыми достижениями в области медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Торжественное закрытие конференции состоялось 20 ноября 2015 г. С заключительным словом об итогах проведенной конференции выступил директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского чл.-корр. РАН, проф. В. В. Мороз.

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

*В. А. Сергунова, к.б.н.,
председатель Совета молодых ученых
ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского»*

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.*

Спираль жизни профессора А. П. Зильбера (к 85-летию со дня рождения)

Professor A. P. Zilber is 85 Years Old

Юбилей наступает любого человека, и каждый относится к ним по-своему. Для Анатолия Петровича Зильбера это повод оглянуться назад и внимательнее посмотреть вперед — что сделано, что нужно сделать в первую очередь, а что в следующую. И каждый раз выясняется, что сделано немало, а нужно сделать еще больше и все — в первую очередь.

Кажется, что начинался петрозаводский этап жизни юбиляра совсем недавно, а прошло уже больше шестидесяти лет. В 1954 г. после окончания I Ленинградского медицинского института врач А. П. Зильбер начал работать главным врачом больницы судостроительного завода «Авангард» и, по совместительству, хирургом республиканской больницы. Эта двойственная неопределенность внезапно прервалась в 1957 г. — в министерство здравоохранения Карелии совершенно случайно прибудилась путевка с предложением учебы по анестезиологии. Что это такое и как от этого «отбояриться», никто не знал, но главный терапевт министерства И. М. Менделеев предложил своему другу А. П. Зильберу съездить — дело это новое, может оказаться очень интересным. Цикл обучения под руководством В. Л. Ваневского длился целый месяц, по истечению которого всем обучавшимся были выданы документы о том, что имярек окончил соответствующий курс обучения и может самостоятельно работать анестезиологом (именно так была названа специальность в удостоверении об окончании курса).

15 мая 1957 г. врач новой специальности А. П. Зильбер приступил к исполнению обязанностей, которых еще никто не знал, в республиканской больнице Карелии. Но приказом главного врача больницы врачу-анестезиологу А. П. Зильберу вменялось в обязанность обеспечить работу под общей анестезией врачей хирургических специальностей в шести операционных. Исполнение приказа было таким же нестандартным, как и сам приказ. Был объявлен конкурс на замещение вакантных должностей сестер-анестезистов, организованы курсы их подготовки, и штат службы общей анестезии был довольно быстро укомплектован. Программа курсов предусматривала такую подготовку медсестер, что они самостоятельно могли вести анестезию. Рабочее место врача-анестезиолога приказом не оговаривалось, но практически оно находилось на лестничной площадке — операционные располагались на двух этажах. По какому сигналу врач срывался с места и мчался в нужную операционную, никто (ни анестезиолог, ни анесте-



зисты, ни хирурги) не рассказывал. Можно лишь предположить, что друзья с завода не забыли своего доктора и с техникой связи ему помогли.

Меньше чем через 2 года (7 марта 1959 г.) в больнице открывается новое отделение, но не анестезиологическое, как можно было бы ожидать, а интенсивной терапии, анестезии и реанимации (ИТАР). Пациентами отделения стали не только хирургические больные, но все, впадшие в критическое состояние, независимо от профиля заболевания. Именно тогда и приобрел новый заведующий привычку появляться в отделении что называется «ни свет ни заря» — в четвертом часу утра, чтобы узнать о состоянии своих пациентов в самое опасное для них время суток. Эта привычка сохранилась у него на всю оставшуюся жизнь.

Спираль времени, между тем, раскручивалась с нарастающей скоростью, и одновременно с обыденной практической работой, особенностей которой еще не знал никто, нужно было ответить на сотни «почему» и «как», всплывавшие неизвестно откуда. В результате исследований и поисков — кандидатская диссертация и первая монография «Операционное положение и обезболивание» (1961).

Еще один стимул для работы — открытие медицинского факультета в составе Петрозаводского университета (1960). В 1962 г. в рамках кафедры общей хирургии доцент А. П. Зильбер начинает преподавание студентам новой дисциплины — анестезиологии. В 1966 г. появился самостоятельный курс анестезиологии — первый в

учебном медвузе, работавший по оригинальной, разработанной доцентом А. П. Зильбером программе и утвержденной ГУМУЗом СССР. Никакой другой программы обучения студентов этой дисциплины тогда еще не было. В 1989 г. этот курс стал кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования. С 2009 г. — это кафедра критической и респираторной медицины.

Развитие службы привело к тому, что отделения ИТАР открываются не только в республиканских, но и в городских и районных лечебных учреждениях. Одновременно с этим идет исследовательская работа. Становится ясно, что появилась самобытная карельская школа анестезиологии-реаниматологии. Состоявшийся в 1967 г. в Петрозаводске Первый Пленум Правления Всесоюзного общества анестезиологов-реаниматологов был своего рода актом признания роли этой школы в развитии этого раздела медицины в СССР.

И это все этапы жизни нашего юбиляра, жизни, набравшей обороты. Докторская диссертация и вторая монография — «Регионарные функции легких» — это следующий этап. Но поистине знаковым был выход в свет книги «Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии». Это своеобразная библия для развивающегося анестезиолога-реаниматолога. Чтобы завладеть ею, прилагаются невероятные усилия, вплоть до пиратского копирования... В этой книге А. П. Зильбер проявил себя основоположником клинической физиологии как основы органических реакций на развивающуюся патологию.

Но особое внимание профессор уделяет системе дыхания. Это проявилось созданием серии книг, ставших основой респираторной медицины — очень важного, с точки зрения профессора, междисциплинарного раздела здравоохранения, — проведением в 1985 г. в Петрозаводске объединенного пленума Правлений Всесоюзных обществ анестезиологов-реаниматологов и пульмонологов, организацией впервые в Советском Союзе отделения респираторной терапии как филиала отделения ИТАР (1989), в 2001 г. преобразованного в Республиканский респираторный центр. На базе этого Центра и курса респираторной медицины Петрозаводского государственного университета в 2006 г. открыт Петрозаводский филиал Института пульмонологии РАМН — Федерального центра респираторной медицины и пульмонологии России. Научная и организационная продукция Респираторного центра Карелии неоднократно представлялась на зарубежных конгрессах и в России, где выдвигаемые идеи получили высокое признание. Под эгидой кафедры на базе Респираторного центра в Петрозаводске проводились Карельско-норвежские конференции по проблемам респираторной медицины с изданием трудов этих конференций.

Однако ищущая натура А. П. Зильбера не замыкается только на указанных проблемах. Ему этого мало. Вскоре он выдвигает концепцию медицины критических состояний (МКС) — раздела здравоохранения, ответственного за лечение больных, находящихся в критическом состоянии. Составными частями МКС называются анестезиология, интенсивная терапия, неотложная медицина (попросту — скорая помощь) и катастрофная медицина.

Оставаясь основоположником медицины критических состояний, Анатолий Петрович не замыкается на медицинских проблемах. Идея непрерывного образования как главного условия профессионального роста — одна из первых и главных. В 1964 г. начались ежегодные Петрозаводские семинары по актуальным проблемам медицины критических состояний — сначала как чисто карельские, затем — с Всесоюзным, а потом и с международным участием, получившие хлесткое прозвище «зильберятники». С 2011 г. они называются «Школа Зильбера. Открытый форум» и проходят в формате международных конференций, проводимых совместно с Комитетом по европейскому анестезиологическому образованию (СЕ-ЕА) Европейского общества анестезиологии (ESA). Часть участников этих конференций получают сертификаты СЕЕА, позволяющие сдать экзаме́н на Европейский диплом анестезиолога. В работе семинаров участвуют врачи всех регионов России, СНГ, а также специалисты из различных стран мира (США, Словакия, Норвегия, Канада, Великобритания, Австрия, Пакистан и др.). В рамках этих конференций отмечается День анестезиолога, ставший международным и посвященный дню проведения первого публичного эфирного наркоза Т. Мортонем 16 октября 1846 г. Главной темой этих празднеств становится юмор.

А. П. Зильберу принадлежала идея воссоздать кводлибет, т. е. диспут обо всем, который проводился в средневековых университетах как одна из основных форм образования. Но чтобы не «растекаться мыслью по древу», тема была конкретизирована: «Взаимоотношения медицины и населения». И первый за 250 лет истории Европы кводлибет состоялся в Петрозаводском университете 23 апреля 2015 г. В нем участвовали более 600 человек. Видеотрансляция велась на весь Интернет. Выступали студенты, практические врачи Карелии, США, Австралии, преподаватели Петрозаводского университета и медицинских вузов Санкт-Петербурга и Армении. Кводлибетарием выступал, разумеется, профессор А. П. Зильбер.

Еще один враг человечества, которому давно объявил войну профессор, это Боль. Боль с большой буквы. Боль не как следствие каких-то действий человека или развивающейся болезни, а как причина критического состояния, от которого че-

человек может страдать годами, теряя работоспособность, возможность жить по-человечески. Фотография одной из скульптур Родена с названием «Боль» долгое время висела в кабинете профессора, напоминая о необходимости бороться с этим злом. В настоящее время курс альгологии при кафедре ведет одна из учениц А. П. Зильбера доцент А. П. Спасова, и в рамках очередной октябрьской международной конференции «Школа Зильбера. Открытый форум» прошел международный семинар по альгологии, участники которого получили сертификат Всемирной Федерации анестезиологических обществ.

Одним из очень важных направлений в работе врача-специалиста А. П. Зильбер считает борьбу с синдромом профессионального выгорания. Эту цель преследуют работы профессора по гуманитарному образованию врачей, основу которых составляют работы по медицинскому труэнтизму, т.е. плодотворному устремлению врачей к полезной творческой деятельности вне медицины. Это не только книги («Врачи-труэнты», СПб.: Изд-во Арка, 2013, «Этюды медицинского труэнтизма» в 3 частях, Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2012), это еще ежемесячные публикации на сайте кафедры жизнеописаний четырех врачей, родившихся в соответствующем месяце. Их врач-труэнт А. П. Зильбер ведет в течение нескольких лет.

Особое место в современной работе профессора занимают книги об образовании. Научно-техническая революция со сверхзвуковым ростом массива новой информации вообще и медицинской в частности требует соответствующего, креативного подхода к методике образования. Трудность же современного образования заключается в том, что масса новой информации базируется на фундаменте уже имеющихся знаний. Старые методики образования приведут к тому, что специалист получит высшее образование без среднего. Решить эту непростую задачу довольно трудно, но без этого развитие науки затормозится. Эти проблемы обсуждаются в книгах «Креативность медицинского образования» (Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014), «Парение, кипение и накипь в образовании» (Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015). А книги «Медицинская этика, деонтология или утилитаризм?» (Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015), «Гуманитарная и медицинская культура ведения умирающего больного» (Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015) уникальны не только по своему содержанию, но и по своей направленности на повышение гуманитарной культуры медицинского — и не только медицинского! — образования.

Всего же из-под пера А.П.Зильбера вышло более 450 печатных работ, в том числе 44 монографии, из которых 3 переведены на иностранные языки.

Профессор А. П. Зильбер ведет активную общественную работу. Он член бесчисленного количества обществ, ассоциаций, комиссий, редакционных советов медицинских журналов, сопредседатель Республиканского Этического комитета Карелии, созданного по его инициативе еще в 1987 г.

И сегодня отмечающий свое 85-летие профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Российской Академии медико-технических наук и Академии проблем безопасности, обороны и правопорядка РФ, Почетный работник высшего профессионального образования РФ, Народный врач Республики Карелия, визитирующий профессор Гарвардского и Южно-Калифорнийского университетов (США), почетный профессор Хорезмского университета (Узбекистан), Почетный член Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, Почетный член Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ работает как и много десятилетий назад. Его рабочий день начинается не позднее 4-х часов утра, а заканчивается ближе к вечеру. Лекции для студентов и врачей в Петрозаводске, лекции для врачей и студентов в других городах, иногда одновременно в нескольких (да здравствует телемедицина!), консультации врачей по самым разным медицинским и этическим поводам, работа над книгой о врачах-труэнтах — таков далеко не полный перечень ежедневных занятий юбиляра.

За вклад в развитие медицинской науки и практики России, повышение авторитета российской медицины в мире А. П. Зильбер награжден Орденами Дружбы (1998), Почета (2006), орденом Гиппократ, медалями «За выдающиеся достижения в реаниматологии» (2004), «За укрепление авторитета Российской науки» (2007), «Золотой медалью А. Л. Чижевского за профессионализм и деловую репутацию» (2008), медалью Ломоносова (2012), золотым знаком «Ibi Victoria ubi Concordia» («Где согласие, там победа») (2012), Памятной медалью имени академика РАМН В.А.Неговского (2013). И это, пожалуй, уже не награды, а констатация факта активной работы в течение всей бьющей ключом жизни.

Поздравляя Анатолия Петровича со славным юбилеем, мы желаем ему бодрости и здоровья для дальнейшей успешной работы во славу медицины критических состояний.

В. В. Мальцев, доцент ПетрГУ

Редакционная коллегия журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляет Заслуженного деятеля науки России профессора Анатолия Петровича Зильбера с 85-летием и желает юбиляру крепкого здоровья, активного долголетия и дальнейших успехов в теоретическом и практическом развитии медицинской науки.

ПРОФЕССОРУ АРКАДИЮ МИХАЙЛОВИЧУ ГОЛУБЕВУ 75 ЛЕТ

Professor A. M. Golubev is 75 Years Old

Аркадий Михайлович Голубев родился 20 апреля 1940 года в Саратове.

В 1963 году он окончил лечебный факультет Астраханского государственного медицинского института. С 1963 по 1966 был аспирантом на кафедре патологической анатомии, а в 1967 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную исследованию миокарда новорожденных детей при асфиксии и черепно-мозговой травме. Исследования А. М. Голубева позволили установить закономерности морфофункциональных изменений в сердце плодов и новорожденных; обосновать нарушения ритма и проводимости, а также сократительной способности миокарда.

С 1967 года А. М. Голубев исследует структурные и метаболические повреждения миокарда при нарушениях коронарного кровообращения и токсических воздействиях, а также нарушения микроциркуляции в сердце.

В 1972 году им успешно защищена докторская диссертация «Гистохимия коронарогенных некрозов и токсических повреждений миокарда». Применение гистоэнзиматических методов исследования позволило выявить ранние метаболические нарушения в миокарде, возникающие при острых нарушениях коронарного кровообращения, а также обосновать важную роль нарушений гемомикроциркуляции в механизмах альтерации миокарда. Выявлены механизмы повреждающего действия ряда бактериальных токсинов (дифтерийного, холерного и др.), установлены различия в формировании коронарогенных и некоронарогенных повреждений миокарда. На основании многочисленных исследований, в том числе и экспериментальных, был разработан способ раннего выявления нарушений коронарного кровообращения.

Наряду с деятельностью ученого, Аркадий Михайлович блестяще проявил себя и как организатор науки. Уже в 34 года он стал проректором по учебной работе, а позднее (1977 — 1984 гг.) — проректором по научной работе и заведующим кафедрой патологической анатомии Астраханского государственного медицинского института. В эти годы научные интересы А. М. Голубева были связаны с изучением изоферментов новообразований. Комплексный подход к проблеме с использованием гистохимических, иммуногистохимических, биохимических и гистологических методов позволил выявить особенности изоферментного спектра злокачественных новообразований. Результаты научных исследований стали основой для моно-



графии «Изоферменты новообразований» (издательство «Медицина», М., 1981 г.).

В дальнейшем А. М. Голубева увлекла новая научная проблема — он принимал активное участие в реализации проекта Государственного комитета по науке и технике по созданию кровезаменителя с функцией транспорта кислорода на основе перфторуглеродов. Проведенные исследования позволили обосновать безопасность применения перфторуглеродов, а также выявить их новые свойства: цитопротекторные, иммуностропные, сорбционные. Результаты этой работы стали основой для монографии «Реакции биологических систем при замещении крови эмульсиями фторуглеродов» (1993 г.). Материалы исследований были использованы при создании кровезаменителя с газотранспортной функцией — «Перфторан», широко применяемого в комплексном лечении критических состояний.

Высокий профессионализм и прекрасные организаторские способности позволили А. М. Голубеву совмещать проведение глубоких и разносторонних научных исследований с многолетней работой в должности ректора Дагестанского государственного медицинского института (1984—1998 гг.). В этот период в институте открылся подготовительный факультет для иностранных граждан (1986) и факультет по работе с иностранными гражданами (1987). В вузе стали обучаться иностранцы из Израиля, Индии, Иордании, Марокко, Непала, Сирии, Шри-Ланки и многих других стран, что способствовало укреплению международного авторитета России. Активизировалась научно-исследовательская работа института: была открыта Центральная научно-исследовательская лаборатория (1991), создан Дагестанский научный центр Российской академии медицинских наук (1993) и специализированный совет по защите докторских и кандидатских диссертаций (1994). Улучшены быто-

вые условия для сотрудников вуза и иностранных студентов: при полученной поддержке МЗ РФ и руководства Республики Дагестан в короткие сроки были построены 80- и 50-и квартирные дома, а также новый корпус общежития квартирного типа на 500 мест.

По результатам рейтинговой оценки медицинских вузов РФ в 1995 году Дагестанский государственный медицинский институт был переименован в академию.

Позднее (1998–2000 гг.) Аркадий Михайлович занимает ответственные должности в Министерстве здравоохранения Российской Федерации (начальник отдела по работе с регионами, а затем заместитель руководителя департамента организации медицинской помощи населению).

С июля 2000 г. А. М. Голубев работает в ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. Неговского, где заведует Лабораторией патологии клетки при критических состояниях, а с марта 2007 года по настоящее время является заместителем директора Института по научной работе. Организаторский талант и жизненная энергия позволяют Аркадию Михайловичу успешно сочетать деятельность ученого с работой в Диссертационном совете НИИОР (заместитель председателя) и в редакции журнала «Общая реаниматология» (заместитель главного редактора), Проблемной комиссии «Гипоксия критических состояний» (заместитель председателя).

Неоценим вклад А. М. Голубева и в подготовку высококвалифицированных кадров (под его руководством выполнено 7 докторских и 17 кан-

дидатских диссертаций), а также в обучение будущих врачей (профессор кафедры судебной медицины РУДН).

Известный ученый, блестящий специалист в области патоморфологии критических состояний, автор более 300 научных работ, 5 монографий и 9 изобретений, инициатор и организатор многих научных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом (Греция, Словакия, Чехия, Венгрия, Черногория, Испания, Германия), А. М. Голубев в 2010 году стал Лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий. В 2014 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Коллектив НИИ Общей реаниматологии и редакции журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляют профессора А. М. Голубева с Юбилеем. Блестящая эрудиция и прекрасные организаторские способности, жизненная энергия и мудрость в решении сложных проблем, умение ставить задачи и добиваться их выполнения в сочетании с неизменной доброжелательностью и интеллигентностью Аркадия Михайловича снискали искреннюю любовь и уважение коллег. Счастья Вам, дорогой Аркадий Михайлович! Радости, здоровья, удачи и новых творческих свершений!

ЮБИЛЕЙ ПРОФЕССОРА ИРИНЫ ГЕОРГИЕВНЫ БОБРИНСКОЙ

**Anniversary of Professor
I. G. Bobrinskaya**

И. Г. Бобринская родилась в г. Москве. В 1962 г. окончила Московский медицинский стоматологический институт им. Н. А. Семашко. В 1965 г. поступила в клиническую ординатуру на кафедру челюстно-лицевой хирургии в I Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова.

По окончании ординатуры поступила в аспирантуру и первый год аспирантуры обучалась анестезиологии-реаниматологии в научно-исследовательской лаборатории анестезиологии, возглавляемой д. м. н., профессором В. И. Сачковым при кафедре факультетской хирургии I ММИ им. И. М. Сеченова. Там же защитила кандидатскую диссертацию, посвященную влиянию фторотана на гемодинамику при амбулаторных стоматологических вмешательствах.

В 1975 г. перешла работать на кафедру анестезиологии и реаниматологии ММСИ им. Н. А. Семашко, где активно занималась научной и педагогической работой. Научные интересы — гемодинамика при шоке, осмотическое состояние при шоке. В 1994 г. защитила докторскую диссертацию по нарушениям осмотического состояния при шоке (гиповолемическом, кардиогенном). Общественная работа в указанный период — ученый секретарь проблемной комиссии по анестезиологии-реаниматологии РФ.

С 1995 г. И. Г. Бобринская исполняла обязанности зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, а с 1996 г. — была назначена на должность зав. кафедрой, которую возглавляла до 2005 года. В настоящее время работает профессором этой кафедры и по совместительству, с 2007 г. , является



ведущим научным сотрудником НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

И. Г. Бобринская — автор более 200 печатных работ по различным вопросам медицины критических состояний, монографии, национального руководства. Под научным руководством профессора И. Г. Бобринской подготовлены и успешно защищены 12 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Уважаемая Ирина Георгиевна! Редколлегия журнала «Общая реаниматология», коллектив кафедры анестезиологии-реаниматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, коллектив ФГБНУ «Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского», ученики и друзья желают Вам здоровья, удачи и успехов в профессиональной деятельности. Пусть каждый день будет полон добрых, радостных событий, а настроение всегда будет прекрасным! Пусть всегда Вас окружает поддержка искренних и верных друзей и коллег!

ПРОФЕССОРУ САБИРОВУ ДЖУРАБАЙ МАРИФБАЕВИЧУ 70 ЛЕТ

Professor D. M. Sabirov is 70 Years Old

1 января 2016 года исполнилось 70 лет со дня рождения доктора медицинских наук, ректора Ташкентского института усовершенствования врачей министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заведующего кафедры анестезиологии и реаниматологии, профессора Джурабай Марифбаевича Сабирова.

Джурабай Марифбаевич Сабиров родился в Ташкентской области Узбекской ССР. Уже со школьных лет у него формировалась любовь к медицине. В связи с этим он поступил и успешно окончил в 1968 году Ташкентский государственный медицинский институт (ТашГосМИ). После окончания института работал врачом анестезиологом Каракалпакского Республиканского противотуберкулезного диспансера. С 1970 по 1973 года — врач анестезиолог городской клинической больницы №1 г. Ташкента.

В дальнейшем, начиная с сентября 1973 года, т. е. более 40 лет, трудовая деятельность профессора Сабирова Д. М. связана с Ташкентским институтом усовершенствования врачей (ТашИУВ), где он органично совмещает врачебную, педагогическую и научную деятельность. Являясь педагогом и ученым, он всегда оставался блестящим врачом с широкой эрудицией, энциклопедическими знаниями и безошибочным клиническим мышлением. В ТашИУВ Сабиров Д. М. с 1973 года по 1975 год прошел клиническую ординатуру на кафедре анестезиологии и реаниматологии под руководством профессора Зарзар А.С. С 1975 года по 1976 год — старший лаборант, а с 1976 года по 1989 год — ассистент этой кафедры.

В 1983 году Сабиров Д. М. защитил кандидатскую, а в 1990 году — докторскую диссертацию «Анестезия при оперативных вмешательствах у больных гипертонической болезнью, нефрогенной и эндокринной гипертензией». В 1991 году ему присваивается ученое звание «профессор».

В 1989 году по инициативе Сабирова Д. М. в ТашИУВ была организована кафедра «Скорой и неотложной медицинской помощи», которую он возглавил в качестве заведующего кафедрой. Создание специализированной кафедры способствовало профессиональному росту и повышению квалификации врачей службы скорой помощи, от профессионализма которых во многом зависит дальнейшее успешное лечение больных, поскольку врачи именно этой службы оказывают больным первую необходимую медицинскую помощь.



Благодаря хорошо поставленной учебно-методической и научной работе, кафедра за короткий срок обрела широкую известность среди врачей скорой помощи не только в Республике, но и за ее пределами.

В 1992 году происходит объединение кафедры анестезиологии-реаниматологии и кафедры скорой и неотложной медицинской помощи. Профессор Сабиров Д. М. становится заведующим кафедры, созданной на основе этого объединения. Под его руководством продолжается учебно-методическая работа, осуществляется научный поиск решения проблем в таких областях, как анестезия при сопутствующих заболеваниях, интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности, реанимация и интенсивная терапия при острых отравлениях.

27 апреля 1992 года проф. Сабиров Д. М. назначается проректором по научной работе ТашИУВ. На посту проректора еще больше раскрылись организаторские способности Сабирова Д. М. С 1997 года по сегодняшний день он ректор ТашИУВ и заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, главный анестезиолог реаниматолог министерства здравоохранения Республики Узбекистан, руководитель научно-клинического отдела анестезиологии и критических состояний Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, председатель Специализированного Совета по защите докторских диссертаций, член редакционной коллегии журнала «Вестник экстренной медицины».

По его личной инициативе в 1999 году создана Ассоциация анестезиологов и реаниматологов Узбекистана и на 1 съезде профессор Сабиров Д. М. был избран председателем Ассоциации и уже за этот период им проведено 4 съезда анестезиологов реаниматологов Республики Узбекистан, организованы многочисленные конференции, симпозиумы и мастер-классы. При его непосредственном участии заключены и подписаны соглашения со многими профильными организациями и университетами как дальнего, так и ближнего зарубежья.

Он является автором 8 монографий, 283 научных статей, 22 учебно-методических пособий, 3 авторских свидетельства, 6 рационализаторских предложений. Под его руководством защищены две докторские и 15 кандидатских диссертаций. Готовятся к защите три докторские диссертации.

Профессору Сабирову Д. М. присвоено почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Республики Узбекистан» (2007 г.). За значительный вклад в развитие анестезиологии и реаниматологии он награжден памятной медалью им. академика РАМН В. А. Неговского (2013 г.), медалью Роберта Коха (2015 г.).

Редколлегия журнала «Общая реаниматология», сотрудники Ташкентского института усовершенствования врачей и Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Узбекистан) сердечно поздравляют Джурабай Марифбаевича Сабирова и желают юбиляру доброго здоровья, активного долголетия и творческих успехов.

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2015 год*

Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2015*

- | | | |
|--|--|---|
| <i>Абдрасулов Р. Б.</i> 3 (65) | <i>Козлов А. П.</i> 6 (38) | <i>Половников С. Г.</i> 2 (6) |
| <i>Аваков В. Е.</i> 4 (41) | <i>Козлов Л. Б.</i> 5 (15) | <i>Попова Т. Г.</i> 1 (33) |
| <i>Авдейкин С. Н.</i> 2 (18), 4 (23) | <i>Козлова Е. К.</i> 3 (39) | <i>Прокопенко Е. И.</i> 6 (61) |
| <i>Аврущенко М. Ш.</i> 3 (45), 6 (48) | <i>Коннов Д. Ю.</i> 3 (16) | <i>Пустоветова М. Г.</i> 3 (54) |
| <i>Акулинин В. А.</i> 1 (22) | <i>Коннова Т. Ю.</i> 3 (16) | <i>Пьянова Л. Г.</i> 4 (60) |
| <i>Алексеева С. В.</i> 2 (25) | <i>Корнеев Д. В.</i> 4 (60) | |
| <i>Андрианов А. Ю.</i> 2 (42) | <i>Корниенко Е. А.</i> 4 (51) | <i>Романова О. Л.</i> 4 (6) |
| <i>Антошина Е. М.</i> 3 (6) | <i>Корнилов И. А.</i> 3 (54) | <i>Румянцев С. А.</i> 4 (51) |
| <i>Атауллаханов Ф. И.</i> 4 (51) | <i>Корпачева О. В.</i> 2 (35) | <i>Рыжков И. А.</i> 3 (6), 4 (14), 6 (19) |
| <i>Афанасьев А. В.</i> 3 (6) | <i>Кочкин В. С.</i> 1 (33) | <i>Рябчикова Е. И.</i> 4 (60) |
| | <i>Кузина Е.А.</i> 6 (69) | |
| <i>Бажина Е. С.</i> 5 (45) | <i>Кузнецов О. А.</i> 2 (42) | <i>Савилов П. Н.</i> 2 (56) |
| <i>Баландина А. Н.</i> 4 (51) | <i>Кузовлев А. Н.</i> 1 (6), 1 (64), 2 (6), 3 (24) | <i>Саликов А. В.</i> 4 (23) |
| <i>Баранов Д. В.</i> 2 (42), 5 (25) | | <i>Сальникова Л. Е.</i> 3 (24), 6 (6) |
| <i>Баринев С. В.</i> 4 (60) | <i>Лазарев В. В.</i> 1 (33) | <i>Самсонова Н. Н.</i> 4 (51) |
| <i>Барская Л. О.</i> 1 (14) | <i>Лафуткина Н. В.</i> 6 (69) | <i>Сахаров С. П.</i> 5 (15) |
| <i>Батоцыренов Б. В.</i> 2 (42), 5 (25) | <i>Ливанов Г. А.</i> 2 (42), 5 (25) | <i>Седнев О. В.</i> 5 (67), 6 (28) |
| <i>Бедова А. Ю.</i> 5 (6) | <i>Лигатюк П. В.</i> 1 (64) | <i>Сепоян А. М.</i> 4 (51) |
| <i>Белобородова Н. В.</i> 5 (6) | <i>Лихванцев В. В.</i> 1 (39), 6 (61) | <i>Сергеев А. В.</i> 1 (22) |
| <i>Белопольская О. Б.</i> 3 (24) | <i>Лихолобов В. А.</i> 4 (60) | <i>Сергунова В. А.</i> 2 (25), 3 (39) |
| <i>Бологов А. А.</i> 1 (33) | <i>Лодягин А. Н.</i> 2 (42), 5 (25) | <i>Скрипкин Ю. В.</i> 1 (39) |
| | <i>Лоладзе А. Т.</i> 5 (25) | <i>Смелая Т. В.</i> 3 (24) |
| <i>Ваганов Н. Н.</i> 1 (33) | <i>Ломиворотов В. В.</i> 3 (54) | <i>Смирнова С. В.</i> 6 (6) |
| | <i>Лукьянов С. А.</i> 3 (16) | <i>Спирidonova Е. А.</i> 4 (51) |
| <i>Голубев А. М.</i> 1 (6), 2 (6), 3 (24), 4 (6) | <i>Лунина А. В.</i> 4 (33) | <i>Степанов С. С.</i> 1 (22) |
| <i>Голубев М. А.</i> 1 (6) | <i>Лямин А. В.</i> 4 (33) | <i>Стец В. В.</i> 2 (6) |
| <i>Гончарова Е. И.</i> 4 (51) | | <i>Сундуков Д. В.</i> 1 (6), 4 (6) |
| <i>Гребенчиков О. А.</i> 1 (39) | <i>Мамедов Р. Ф.</i> 6 (69) | <i>Текесбаев Б. Б.</i> 3 (65) |
| <i>Гудкова О. Е.</i> 2 (25), 6 (38) | <i>Махарин О. А.</i> 1 (53) | <i>Туманян С. В.</i> 2 (49) |
| | <i>Молчанов Д. В.</i> 2 (56) | <i>Тюрин И. Н.</i> 2 (18), 4 (23) |
| <i>Данилов М. П.</i> 1 (39) | <i>Мороз В. В.</i> 2 (6), 3 (6), 3 (24) | |
| <i>Долгих В. Т.</i> 2 (35), 4 (60) | <i>Мороз Г. Б.</i> 3 (54) | <i>Улиткина О. Н.</i> 6 (61) |
| <i>Долгих Т. И.</i> 4 (60) | <i>Мыцки А. В.</i> 1 (22) | <i>Ушакова Н. Д.</i> 2 (49) |
| | <i>Мяжкова Е. А.</i> 3 (39) | |
| <i>Ерлина С. Н.</i> 3 (65) | <i>Неженцева И. В.</i> 2 (42), 5 (25) | <i>Фоминский Е. В.</i> 3 (54) |
| <i>Ермолаев П. А.</i> 1 (14) | <i>Николаев Д. В.</i> 1 (33) | <i>Хорошилов С. Е.</i> 5 (6), 5 (45) |
| <i>Ермолаева К. Р.</i> 1 (33) | <i>Никулин А. В.</i> 5 (6), 5 (45) | <i>Храмых Т. П.</i> 1 (14) |
| | <i>Новодержкина И. С.</i> 3 (6), 4 (14), 6 (19) | |
| <i>Женило В. М.</i> 1 (53) | <i>Овезов А. М.</i> 6 (61) | <i>Цытин Л. Е.</i> 1 (33) |
| <i>Заржецкий Ю. В.</i> 3 (6), 4 (14), 6 (19) | <i>Острова И. В.</i> 3 (45), 6 (48) | <i>Черныш А. М.</i> 3 (39) |
| | | |
| <i>Ильин Ю. В.</i> 1 (39) | <i>Пальянов С. В.</i> 2 (35) | <i>Шаповалов К. Г.</i> 3 (16) |
| <i>Исмаилов Е. Л.</i> 3 (65) | <i>Перебелица С. А.</i> 1 (64), 2 (25), 5 (67), 6 (28) | <i>Шаринова В. Х.</i> 5 (34) |
| | <i>Пересторонина М. В.</i> 2 (35) | <i>Шахова И. А.</i> 4 (41) |
| <i>Караськов А. М.</i> 3 (54) | <i>Петровская Е. В.</i> 4 (33) | <i>Шилова А. Н.</i> 3 (54) |
| <i>Карпун Н. А.</i> 2 (18), 4 (23) | <i>Пиминиди О. К.</i> 6 (69) | <i>Шмелева Е. А.</i> 1 (39) |
| <i>Кецко Ю. Л.</i> 4 (33) | <i>Полтаев А. В.</i> 4 (51) | |
| <i>Кирасирова Е. А.</i> 6 (69) | | <i>Ярцева Д. В.</i> 2 (49) |
| <i>Климович Л. Г.</i> 4 (51) | | |
| 1 (6) <i>Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Сундуков Д. В., Голубев М. А.</i> Морфологическая характеристика легких при ингаляционной липополисахарида и перфторана (экспериментальное исследование) | 1 (22) <i>Сергеев А. В., Степанов С. С., Акулинин В. А., Мыцки А. В.</i> Естественные механизмы защиты головного мозга человека при хронической ишемии | |
| 1 (14) <i>Ермолаев П. А., Храмых Т. П., Барская Л. О.</i> Изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени у крыс | 1 (33) <i>Лазарев В. В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С., Цытин Л. Е., Попова Т. Г., Николаев Д. В., Бологов А. А., Ваганов Н. Н.</i> Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на состояние клеточных структур в периоперационном периоде у детей | |

* цифра перед скобкой — № журнала; цифра в скобках — первая страница статьи

* number before the bracket is the number of the journal; the number in the brackets is the 1st page of article

- 1 (39) Лихванцев В. В., Ильин Ю. В., Шмелева Е. А., Данилов М. П., Скрипкин Ю. В., Гребенчиков О. А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с цереброваскулярной недостаточностью
- 1 (53) Женило В. М., Махарин О. А. Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на течение тотальной внутривенной анестезии у пациенток гинекологического профиля
- 1 (64) Лигатюк П. В., Перепелица С. А., Кузовлев А. Н. Симуляционное обучение в медицинском институте — неотъемлемая часть учебного процесса
- 2 (6) Мороз В. В., Кузовлев А. Н., Голубев А. М., Стец В. В., Половников С. Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии
- 2 (18) Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Карпун Н. А. Оптимизация мониторинга гемодинамики у больных с тяжелой внебольничной пневмонией
- 2 (25) Перепелица С. А., Сергунова В. А., Алексеева С. В., Гудкова О. Е. Морфология эритроцитов при изоиммунизации новорожденных по резус-фактору и АВО-системе
- 2 (35) Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В., Долгих В. Т. Показатели кислородного статуса в оценке прогноза гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных детей
- 2 (42) Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н., Андрианов А. Ю., Кузнецов О. А., Баранов Д. В., Неженцева И. В. Благоприятный исход лечения укусов змей семейства аспидовых
- 2 (49) Туманян С. В., Ушакова Н. Д., Ярцева Д. В. Использование гепатопротекторов у больных раком яичников
- 2 (56) Савилов П. Н., Молчанов Д. В. Влияние гипербарической оксигенации на амниоэкскретирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте
- 3 (6) Мороз В. В., Новодержкина И. С., Антошина Е. М., Афанасьев А. В., Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере
- 3 (16) Коннов Д. Ю., Коннова Т. Ю., Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г. Изменения ритма сердца и дыхания при острой общей холодовой травме
- 3 (24) Смелая Т. В., Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М., Белопольская О. Б., Сальникова Л. Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома
- 3 (39) Сергунова В. А., Козлова Е. К., Мяжкова Е. А., Черныш А. М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов *in vitro*
- 3 (45) Острова И. В., Аврущенко М. Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде
- 3 (54) Мороз Г. Б., Фоминский Е. В., Шилова А. Н., Караськов А. М., Корнилов И. А., Пустоветова М. Г., Ломиворотов В. В. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных
- 3 (65) Исмаилов Е. Л., Ералина С. Н., Текесбаев Б. Б., Абдрасулов Р. Б. Методы экстракорпоральной детоксикации при лечении некротической формы панкреатита
- 4 (6) Голубев А. М., Сундуков Д. В., Романова О. Л. Оценка морфологических изменений в легких при острых отравлениях клозапином, этиловым алкоголем и их сочетанием
- 4 (14) Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В., Новодержкина И. С. Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде
- 4 (23) Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Карпун Н. А., Саликов А. В. Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при различной тяжести течения внебольничной пневмонии
- 4 (33) Кецо Ю. Л., Лунина А. В., Петровская Е. В., Лямин А. В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у больных с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах
- 4 (41) Аваков В. Е., Шахова И. А. Гемокоагуляция и кислотно-основное состояние при краниocereбральной гипотермии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой
- 4 (51) Гончарова Е. И., Спиридонова Е. А., Баландина А. Н., Полетаев А. В., Сепоян А. М., Атауллаханов Ф. И., Румянцев С. А., Самсонова Н. Н., Климович Л. Г., Корниенко Е. А. Диагностика нарушений в системе гемостаза при применении варфарина у больных кардиохирургического профиля
- 4 (60) Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Баринов С. В., Лихолобов В. А., Долгих Т. И., Рябчикова Е. И., Корнеев Д. В. Эффективность использования углеродного формованного сорбента ВНИИТУ-1 в акушерской практике
- 5 (6) Хорошилов С. Е., Белобородова Н. В., Никулин А. В., Бедова А. Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при инфекционных осложнениях
- 5 (15) Сахаров С. П., Козлов Л. Б. Особенности развития инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы в эксперименте
- 5 (25) Ливанов Г. А., Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В., Лоладзе А. Т., Баранов Д. В., Неженцева И. В. Особенности интенсивной терапии алкогольного делирия
- 5 (34) Шарипова В. Х. Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах
- 5 (45) Бажина Е. С., Никулин А. В., Хорошилов С. Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса
- 5 (67) Перепелица С. А., Седнев О. В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний
- 6 (6) Смирнова С. В., Сальникова Л. Е. Риск развития пневмонии и полиморфизм генов *TLR2* и *TLR4*: мета-анализ
- 6 (19) Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В., Новодержкина И. С. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование)
- 6 (28) Перепелица С. А., Седнев О. В. Перинатальное нарушение обмена триглицеридов и холестерина у новорожденных
- 6 (38) Гудкова О. Е., Козлов А. П. Неоднородность распределения электрических трансмембранных потенциалов при дефибрилляции сердца
- 6 (48) Острова И. В., Аврущенко М. Ш. Нейропротективная роль основного фактора роста фибробластов (*fgf2*) при ишемическом повреждении головного мозга (обзор)
- 6 (61) Улиткина О. Н., Филипповская Ж. С., Прокопенко Е. И., Овезов А. М., Лихванцев В. В. Успешное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы
- 6 (69) Кирасирова Е. А., Лафуткина Н. В., Пиминиди О. К., Мамедов Р. Ф., Кузина Е. А. Особенности интенсивного лечения больных, перенесших трахеостомию

Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Правовые аспекты публикации рукописи*Условия публикации рукописи*

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

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

— Рукописи публикуются бесплатно.

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

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

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

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

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

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Гарантии Автора

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

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

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

Гарантии редакции

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

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

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

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Сроки продвижения рукописи

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

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

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

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

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

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

1) титульный лист;

2) резюме и ключевые слова;

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

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

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

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

Форма сопроводительного письма к материалу для публикации

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

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

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

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

Подпись руководителя учреждения.

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

Адрес отправки материалов для публикации рукописи

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

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

Требования к печати

Печать

Односторонняя, ориентация книжная, выравнивание по ширине

Бумага

Белая, формат А4

Шрифт

Times New Roman 12-го размера черного цвета

Интервалы и отступы

Межстрочный интервал 1,5; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки 1, 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).

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1.5% в бутылках по 200 или 400 мл. или в контейнерах полимерных по 250 или 500 мл.

- ➔ Сбалансированный инфузионный раствор (на основе янтарной кислоты и электролитов).
- ➔ Оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке.
- ➔ Уменьшает продукцию свободных радикалов.
- ➔ Восстанавливает энергетический потенциал клеток.



Интеллект на защите
здоровья

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

Россия 192102, Санкт-Петербург,
ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А
Тел.: +7(812) 710-82-25
Факс: +7(812) 764-62-84



НЕОТОН

Фосфокреатин

ТРИ уровня ЗАЩИТЫ миокарда



в периоперационном ведении больных с ишемической болезнью сердца

НЕОТОН (фосфокреатин). КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ. Регистрационный номер: П N014030/01-2002. Торговое название препарата: Неотон. МНН: фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон содержит: фосфокреатина натрия тетрагидрат 1 г. Описание: порошок белого цвета в виде гранул. Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство. Код АТХ: C01EB06. Показания к применению. Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период лактации: Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриональное развитие кроликов. Неотон можно применять при беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). Острый инфаркт миокарда 1 сутки: 2–4 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, в виде в/в быстрой инфузии с последующей в/в инфузией 8–16 г в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение 2 ч. 2 сутки: 2–4 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 минут) 2 раза/сут. 3 сутки: 2 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 минут) 2 раза/сут. При необходимости курс инфузий по 2 г препарата 2 раза/сут. можно проводить в течение 6 дней. Хроническая сердечная недостаточность В зависимости от состояния пациента можно начать лечение «ударными» дозами по 5–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно со скоростью 4–5 г/ч в течение 3–5 дней, а затем перейти на в/в капельное введение (длительность инфузии не менее 30 минут) 1–2 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза/сут. в течение 2–6 недель или сразу начать в/в капельное введение поддерживающих доз препарата Неотон (1–2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза/сут. в течение 2–6 недель). Интраоперационная ишемия миокарда Рекомендуется курс в/в капельных инфузий длительностью не менее 30 минут по 2 г препарата в 50 мл воды для инъекций 2 раза/сут. в течение 3–5 дней, предшествующих хирургическому вмешательству, и в течение 1–2 дней после него. Во время хирургического вмешательства препарат Неотон добавляют в состав обычного кардиоплегического раствора в концентрации 10 ммоль/л или 2,5 г/л непосредственно перед введением. Интраоперационная ишемия нижних конечностей: 2–4 г препарата Неотон в 50 мл воды для инъекций в виде в/в быстрой инфузии до хирургического вмешательства с последующим в/в капельным введением 8–10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) со скоростью 4–5 г/ч во время хирургического вмешательства и в период реперфузии. В спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам препарат Неотон следует применять в дозе 1 г/сут в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 минут) в течение 3–4 недель. Побочное действие: Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при применении в составе комбинированной терапии препарат Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах. Особые указания: Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Применение препарата Неотон в высоких дозах (5–10 г/сут) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секретию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах. Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г: 1 г порошка во флаконе из нейтрального бесцветного стекла типа II с резиновой пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку с отрывающейся крышечкой. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: По рецепту.

ALFA WASSERMANN

Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А, Виа Е. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия Alfa Wassermann S.p.A. Виа Е. Ферми n. 1, 65020 Аланно (Пескара), Italy.
Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу:
115114 г. Москва, Дербеневская набережная 11 А, сектор 2, офис 74 Тел: (495)-913-68-39

AW-RU-NEO-02 (03/14)