



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 12

Volume 12

№ 2

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

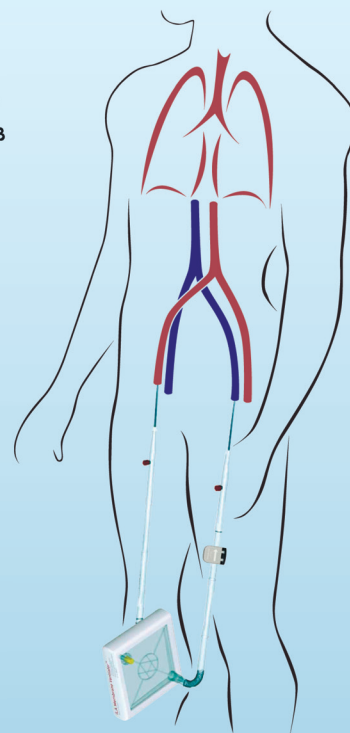
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

В. В. МОРОЗ,

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, профессор, директор Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Г. А. РЯБОВ,

Академик РАН, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

А. М. ГОЛУБЕВ,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И. Г. БОБРИНСКАЯ,

профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л. БОССАРТ,

профессор, член консультативного комитета Европейского совета по реанимации, Бельгия

А. А. БУНЯТЯН,

академик РАН, профессор, заведующий отделом анестезиологии-реаниматологии Российского научного центра хирургии им. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

М. А. ВЫЖИГИНА,

профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

О. А. ДОЛИНА,

профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

В. Л. ЗЕЛЬМАН,

академик РАН, профессор, зав. отделением нейроанестезиологии, профессор неврологии и нейрохирургии, Медицинская школа Keck, США

Н. А. КАРПУН,

д.м.н., Заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы № 68 Департамента здравоохранения города Москвы

И. А. КОЗЛОВ,

профессор, зав. научно-организационным отделом Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

А. Н. КОРНИЕНКО,

д.м.н., начальник отделения кардиореанимации Центрального военного клинического госпиталя № 3 им. А. А. Вишневого Министерства обороны России

П. КОХАНЕК,

профессор, руководитель Центра исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга, США

Ф. Д. ЛАМБ,

профессор, зав. кафедрой анестезиологии, Медицинская школа Keck, 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, 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, Professor, 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,

Member of RAS, Professor, Director of Neuroanesthesia, Keck School of Medicine, Professor and Clinical Chair of Anesthesiology, Professor of Neurology and Neurological Surgery, Keck School of Medicine (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, Director, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

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)

В. В. ЛИХВАНЦЕВ,
профессор, зав. реаниматологическим отделом Московского
областного научно-исследовательского клинического
института им. М. Ф. Владимирского

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

Ю. В. МАРЧЕНКОВ,
д.м.н., зав. отделением реаниматологии Городской
клинической больницы им. С. П. Боткина
Департамента здравоохранения города Москвы

Ю. В. НИКИФОРОВ,
профессор, зав. клиническим отделом
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Г. В. ПОРЯДИН,
член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой
патологической физиологии Российского национального
исследовательского медицинского университета им. Н. И.
Пирогова Минздрава России

В. И. РЕШЕТНЯК,
профессор, ученый секретарь
Научно-исследовательского института общей
реаниматологии им. В. А. Неговского

Г. СИЛВЕЙ,
профессор кафедры анестезиологии,
Медицинская школа Mount Sinai, США

Г. А. СОФРОНОВ,
академик РАН, профессор,
директор Научно-исследовательского
института экспериментальной медицины, СЗО РАН

С. Е. ХОРОШИЛОВ,
д.м.н., начальник отделения гемодиализа
Главного военного клинического госпиталя
им. Н. Н. Бурденко

А. М. ЧЕРНЫШ,
профессор, зав. лабораторией биофизики
мембран клеток при критических состояниях
Научно-исследовательского института
общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Ю. Л. ШЕВЧЕНКО,
академик РАН, профессор,
президент Национального медико-хирургического
центра им. Н. И. Пирогова

И. В. ЯРЕМА,
член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой хирургии
Московского государственного
медико-стоматологического университета

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

В. М. ПИСАРЕВ,
профессор, зав. лабораторией
молекулярных механизмов
критических состояний Научно-исследовательского
института общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Д. А. ОСТАПЧЕНКО,
д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии
Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова
Департамента здравоохранения города Москвы

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С. Ф. БАГНЕНКО,
Академик РАН, профессор,
ректор Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
им. академика И. П. Павлова (С.-Петербург)

Г. А. БОЯРИНОВ,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Нижегородской государственной
медицинской академии (Н.-Новгород)

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)

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)

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)

Г. В. ГВАК,
д.м.н., зав. отделением анестезиологии-реаниматологии
Областной детской клинической больницы (Иркутск)

Г. А. ГОРОДНИК,
профессор, 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)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ,
профессор, зам. директора по научной и лечебной работе
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний СО РАН (Кемерово)

А. И. ГРИЦАН,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Красноярского государственного медицинского университета
(Красноярск)

В. Т. ДОЛГИХ,
профессор, зав. кафедрой патологической физиологии
с курсом клинической патофизиологии
Омской государственной медицинской академии (Омск)

М. Н. ЗАМЯТИН,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Института усовершенствования врачей
Национального медико-хирургического центра
им. Н. И. Пирогова (Москва)

А. А. ЗВЯГИН,
профессор, главный научный сотрудник Института
хирургии им. А. В. Вишневского, (Москва)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии Кубанского государственного
медицинского университета (Краснодар)

В. Б. КОШЕЛЕВ,
профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической
физиологии факультета фундаментальной медицины
Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова (Москва)

Г. А. ЛИВАНОВ,
профессор, ведущий научный сотрудник
НИИ скорой медицинской помощи
им. И. И. Джанелидзе (С.-Петербург)

В. Н. ЛУКАЧ,
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Омской государственной медицинской академии (Омск)

И. Ф. ОСТРЕЙКОВ,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и токсикологии Российской медицинской академии
последипломного образования (Москва)

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

Д. М. САБИРОВ,
профессор, 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

Д. В. САДЧИКОВ,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Государственного медицинского университета (Саратов)

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

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

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)

Л. В. УСЕНКО,

член-корреспондент УАМН, профессор, зав. кафедрой
анестезиологии-реаниматологии Днепропетровской
медицинской академии,
(Днепропетровск, Украина)

Н. Д. УШАКОВА,

профессор, руководитель отдела
экстракорпоральных методов лечения
Ростовского научно-исследовательского
онкологического института, (Ростов-на-Дону)

Н. В. ШАПОВАЛОВА,

профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Воронежской государственной
медицинской академии (Воронеж)

L. V. USENKO,

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

N. D. USHAKOVA,

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

N. V. SHAPOVALOVA,

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

Технический секретарь Н. В. Голубева

**Учредитель и издатель журнала
«Общая реаниматология»**

© Фонд «Медицина критических состояний»

Адрес редакции:

107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел./факс: +7-495-694-17-73, +7-495-694-27-08,
+7-495-694-65-05.
E-mail: journal_or@mail.ru.

Отдел рекламы:

Тел./факс: +7-495-694-65-05, +7-495-650-25-20.
E-mail: vasilij.reshetnyak@yandex.ru.

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-18690

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

Роспечать:

Индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков.

Индекс 46339 — для предприятий и организаций.

ISSN 1813-9779 (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 (ВИНИТИ 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 — 1,394
- публикует рукописи бесплатно

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 1,394 (Russian Science Citation
Index)
- Manuscripts are published free-of-charge

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ловат М. Л., Аврущенко М. Ш., Аверина О. А.,
Павшинцев В. В., Острова И. В., Заржецкий Ю.
В., Егоров М. В., Мороз В. В.

Действие антиоксиданта SkQ1 на структурно-
функциональное состояние мозга в
постреанимационном периоде

ТРАВМА

Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Бояринова Л. В.,
Яковлева Е. И., Соловьева О. Д., Зайцев Р. Р.,
Никольский В. О., Мартусевич А. А., Галкина М. В.

Морфологические изменения
в кровеносных микрососудах миокарда
при экспериментальной черепно-мозговой травме

Первухин С. А., Лебедева М. Н.,
Елистратов А. А., Пальмаш А. В., Стаценко И. А.
Респираторная терапия при осложненной
травме шейного отдела позвоночника

СЕПСИС

Кудрявцев А. Н., Кулабухов В. В., Чижов А. Г.
Выбор режима гемофильтрации
при сепсисе

ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Соловьев А. О., Долгих В. Т.,
Леонов О. В., Корпачева О. В.
«Стресс-ответ» организма
при различных видах
анестезии в онкохирургии

ОБЗОРЫ

Мороз В. В., Рыжков И. А.
Острая кровопотеря: регионарный кровоток и
микроциркуляция (Обзор, часть 1)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Бобринская И. Г., Мороз В. В.,
Яковенко В. Н., Кудряков О. Н.,
Спиридонова Е. А., Солдатова В. Ю.
Селективная полиграфия и резонансная
стимуляция желудочно-кишечного тракта
в раннем послеоперационном периоде
при перитоните

СОБЫТИЯ

О работе национального совета
по реанимации в 2015 г.

Памяти профессора А. И. Салтанова

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS

6 Lovat M. L., Avrushchenko M. Sh., Averina O. A.,
Pavshintsev V.V., Ostrova I.V., Zarzhetsky Y.V.,
Ezopov M.B., Moroz V.V.

Effect of SkQ1 Antioxidant on Structural and
Functional Conditions of the Brain
in Post-Resuscitation Period

INJURY

20 Boyarinov G. A., Deryugina A. V., Zaytsev R. R.,
Boyarinova L. V., Yakovleva E. I., Soloveva O. D.,
Nikolskiy V. O., Galkina M. V., Martusevich A. A.

Morphological Changes in Myocardial
Blood Microvessels in Experimental
Craniocerebral Injury

30 Pervukhin S. A., Lebedeva M. N.,
Elistratov A. A., Palmasph A. V., Stacenko I. A.
Respiratory Disorders in Complicated
Cervical Spine Injury

SEPSIS

43 Kudryavtsev A. N., Kulabukhov V. V., Chizhov A. G.
The Selection of Hemofiltration
Regimen in Sepsis

PROBLEMS OF ANESTHESIOLOGY

56 Solovyev A. O., Dolgikh V. T.,
Leonov O. V., Korpacheva O. V.
«Stress-Response» of the Organism During
Oncosurgery Depending on Different Types of
Anesthesia

REVIEWS

66 Moroz V. V., Ryzhkov I. A.
Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and
Microcirculation (Review, Part I)

CLINICAL OBSERVATION

90 Bobrinskaya I. G., Moroz V. V.,
Yakovenko V. N., Kudryakov O. N.,
Spiridonova E. A., Soldatova V. Y.
Selective Polygraphy and Resonant
Stimulation of Digestive Tract
in the Early Postoperative
Period in Peritonitis

EVENTS

100 Update on a Russian National Resuscitation
Council in 2015 (in RU)

102 In Memory of Professor A. I. Saltanov (in RU)

103 Instructions for the Author (in RU)

ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТА SKQ1 НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЗГА В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

М. Л. Ловат^{2,3}, М. Ш. Аврущенко¹, О. А. Аверина², В. В. Павшинцев²,
И. В. Острова¹, Ю. В. Заржецкий¹, В. В. Мороз¹, М. В. Егоров²

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

² ООО «НИИ Митоинженерии МГУ»,
Россия, 119192, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 73

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Россия, 119992, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 12

Effect of SkQ1 Antioxidant on Structural and Functional Conditions of The Brain in Post-Resuscitation Period

M. L. Lovat^{2,3}, M. Sh. Avrushchenko¹, O. A. Averina², V. V. Pavshintsev²,
I. V. Ostrova¹, Y. V. Zarzhetsky¹, V. V. Moroz¹, M. B. Eropov²

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

² «Research Institute of Mitoengineering of M. V. Lomonosov Moscow State University» Ltd.,
1, Leninskie Gory Str., Build. 73, Moscow 119192, Russia

³ M.V. Lomonosov Moscow State University,
1, Leninskie Gory Str., Build. 12, Moscow 119991, Russia

Цель работы — оценка эффективности митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 для предупреждения постреанимационных нарушений структурно-функционального состояния мозга.

Материалы и методы. У 19 половозрелых самцов крыс Вистар вызывали остановку сердца на 7 минут с последующей реанимацией. Часть животных ($n=9$) получала SkQ1 перорально в дозе 500 нмоль/кг с водой в течение 2-х недель (1 неделю до и 1 неделю после реанимации). Контролем служили ложнооперированные животные ($n=10$). На 4–6-е сутки после реанимации у крыс оценивали двигательную активность и тревожность (тест «приподнятый крестообразный лабиринт»), а также сенсомоторную функцию конечностей (тест «сужающаяся дорожка»). Через 7 суток после реанимации на препаратах, окрашенных по Нисслю, определяли плотность нейронов на 1 мм длины их слоя в высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяциях (пирамидные нейроны полей CA1 и CA4 гиппокампа, клетки Пуркинье мозжечка). Для выявления возможных механизмов действия SkQ1 проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF) непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием первичных поликлональных антител против GDNF.

Результаты. Обнаружено, что ишемия-реперфузия приводит к гибели нейронов во всех исследованных отделах мозга, что сопровождается снижением двигательной активности и развитием сенсомоторного дефицита. Применение SkQ1 предупреждает развитие постреанимационных двигательных и сенсомоторных нарушений, существенно уменьшает гибель клеток Пуркинье мозжечка, предотвращает гибель пирамидных нейронов в поле CA4 гиппокампа, но не в поле CA1. Показано, что в популяции клеток Пуркинье мозжечка применение SkQ1 сопровождается увеличением числа GDNF-положительных нейронов, более устойчивых к ишемии (переход части GDNF-отрицательных клеток в категорию активно экспрессирующих этот фактор нейронов), что способствует их выживанию в постреанимационном периоде.

Заключение. Полученные в работе данные свидетельствуют о положительном воздействии SkQ1 на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде, что обуславливает

Адрес для корреспонденции:

Мария Аврущенко
E-mail: maria_avr@mail.ru

Correspondence to:

Mrs. Maria Avrushchenko
E-mail: maria_avr@mail.ru

перспективность применения этого препарата для предотвращения и коррекции постгипоксических энцефалопатий.

Ключевые слова: *SkQ1; остановка сердца; реанимация; двигательная активность; сенсомоторные нарушения; гибель нейронов; GDNF*

The aim was to assess the efficacy of mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in prevention of structural and functional abnormalities of brain postresuscitation after cardiac arrest.

Materials and methods. Adult male Wistar rats ($n=19$) underwent cardiac arrest for 7 minutes followed by resuscitation. Nine rats were administered with 500 nmol/kg SkQ1 per os with water for 2 weeks (1 week before and 1 week after resuscitation). A control group consisted of sham-operated animals ($n=10$). At days 4–6 post operation locomotor activity and anxiety («elevated plus maze» test) and sensorimotor function of limbs («beam-walking» test) were examined. Total numbers of neurons per 1 mm of their layer length in vulnerable neuronal populations (cerebellar Purkinje cells and pyramidal neurons of hippocampus fields CA1 and CA4) were estimated by histological analysis of the specimens stained with cresyl violet on day 7 postresuscitation. To identify possible mechanisms of SkQ1 action, the immunohistochemical study of a glial-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in pyramidal neurons of hippocampus was performed by indirect peroxidase-antiperoxidase method and anti-GDNF primary polyclonal antibodies.

Results. Ischemia-reperfusion resulted in neuronal loss in all studied brain areas followed by reduction in locomotor activity and development of sensorimotor deficit. SkQ1 prevented development of postresuscitative locomotor and sensorimotor irregularities, significantly reduced Purkinje cells loss, prevented death of pyramidal neurons in hippocampal field CA4, but not in CA1. Data demonstrated, that in Purkinje cells from resuscitated rats treated with SkQ1 there was a significant increase in number of GDNF-positive neurons, which were more resistant to ischemia (transition of GDNF-negative cells toward the category of cells actively expressing this factor) that promoted their survival postresuscitation.

Conclusion. Data confirm the positive effects of SkQ1 on structural and functional status of the brain postresuscitation and suggest possible use of SkQ1 for the prevention or correction of post-hypoxic encephalopathies.

Key words: *SkQ1; cardiac arrest; resuscitation; locomotor activity; sensorimotoric disorders; neuronal loss; GDNF*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-6-19

Введение

SkQ1 (пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид) — физиологически активное вещество, катионное производное пластохинона, проявляющее антиоксидантную активность *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах на животных показана эффективность SkQ1 при коррекции большого числа патологических состояний — заболеваний глаз, аритмий, инфаркта, инсульта, а также при старении [1–6]. Так, введение SkQ1 крысам улучшало выживаемость изолированных сердец при ишемии-реперфузии [7], а также уменьшало гибель животных при ишемии-реперфузии почек [8]. На модели переживающих срезов гиппокампа показана способность SkQ1 предотвращать развитие блокады долговременной потенциации, вызванной β -амилоидом [9]. Хроническое потребление SkQ1 замедляло темпы развития моторных дисфункций в модели бокового амиотрофического склероза у мышей, а также снижало тревожность у крыс и вызывало увеличение их двигательной и исследовательской активности [3]. У быстро стареющих крыс линии Oxys SkQ1 предотвращал развитие нарушений пространственного обучения в водном тесте Морриса [10]. Представленные данные свидетельствуют о за-

Introduction

SkQ1 (10-(6'-plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium) — physiologically active agent, a cationic derivative of plastoquinone, exhibiting antioxidant activity *in vitro* and *in vivo*. Animal experiments have demonstrated the efficacy of SkQ1 for correction of a number of pathological conditions including eye diseases, arrhythmias, heart attack, stroke, and aging [1–6]. SkQ1 improved survival of isolated hearts in ischemia-reperfusion injury [7] and reduced animal lethality during kidneys ischemia-reperfusion [8]. Histological studies of rat hippocampal slices demonstrated the ability of SkQ1 to prevent the development of a long-term potentiation blockade induced by β -amyloid [9]. Chronic SkQ1 consumption slowed down the pace of development of motor dysfunction in a model of amyotrophic lateral sclerosis in mice and reduced anxiety in rats causing an increase in their motor and exploratory activity [3]. In rapidly aging rats SkQ1 prevented the development of spatial learning disorders in Morris water test [10]. However, an influence of SkQ1 on the processes of neuronal death has not been clarified so far. An efficacy of SkQ1 to improve the recovery of brain function in postresuscitative peri-

щитных эффектах SkQ1 при различных патологических воздействиях. Однако, вопрос о влиянии SkQ1 на процессы, приводящие к гибели нейронов, остается открытым. Не исследована и эффективность применения SkQ1 для улучшения восстановления функции мозга в постреанимационном периоде. Недостаточно изучены и механизмы нейропротективного действия SkQ1.

Ранее, при исследовании постреанимационных изменений клеток Пуркинье, нами было показано, что одним из факторов, влияющих на устойчивость этих нейронов к ишемии-реперфузии, является уровень экспрессии глиального нейротрофического фактора GDNF [11]. Известно, что GDNF обладает нейропротективными свойствами при болезни Паркинсона [12–14] и болезни Альцгеймера [15], повреждении спинного мозга и периферических нервов [16], а также при психических заболеваниях [17]. Выявлено увеличение экспрессии мРНК GDNF и продукции этого белка в некоторых отделах мозга после очаговой ишемии у взрослых и новорожденных крыс [18, 19]. Показано, что GDNF способствует увеличению уровня антиоксидантных ферментов в ганглиозных клетках кишечника, что предохраняет их от гибели при старении [20, 21]. В связи с этим для выявления возможных механизмов нейропротективного действия SkQ1 представляло интерес исследовать его влияние на постреанимационный уровень экспрессии GDNF в популяции клеток Пуркинье мозжечка.

Цель работы — оценить эффективность SkQ1 для предотвращения нарушений структурно-функционального состояния мозга в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс.

Материал и методы

Исследование проведено на крысах-самцах Вистар категории SPF массой 200–250 г. Источник — НПП ФИБХ Питомник лабораторных животных «Пушино». Животные содержались в условиях свободного доступа к воде и пище, при световом режиме 12/12, в помещениях с кратностью воздухообмена не менее 12 объемов в час, с температурой воздуха 20–24°C (суточный перепад — не более 2°C), влажностью воздуха 30–70%.

Эксперименты проводились согласно рекомендациям этического комитета ФГБНУ «НИИОР» в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ РФ №708 от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики (GLP)»), а также внутренними стандартными операционными процедурами (СОП).

У 19 животных, наркотизированных зоветилом (доза 25 мг/кг, объем 0,5–0,7 мл/кг), вызывали остановку системного кровообращения на 7 минут путем интраторакального пережатия сосудистого пучка сердца [22]. Реанимацию проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «KRT-5» (Hugo Sachs Elektronik — Harvard

as well as the mechanisms of neuroprotective effect of SkQ1 have not been studied enough.

Previously, the studies of postresuscitative alterations of Purkinje cells have shown that one of the factors affecting the resistance of these neurons to ischemia-reperfusion damage is the level of glial-derived neurotrophic factor GDNF [11]. GDNF possesses neuroprotective properties in Parkinson's disease [12–14], Alzheimer's disease [15], spinal cord injury and peripheral nerve injury [16] as well as in psychiatric disorders [17]. After focal ischemia in neonatal and adult rats the increased expressions of GDNF mRNA and protein were observed in some regions of the brain [18, 19]. GDNF was shown to promote increasing the level of antioxidant enzymes in the intestinal ganglion cells, which protects them from destruction during aging [20, 21]. In this regard, to identify possible mechanisms of neuroprotective action of SkQ1 it is of interest to investigate its effect on the level of GDNF expression in neuronal populations.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of SkQ1 to prevent structural and functional brain disorders after cardiac arrest in rats.

Materials and Methods

Wistar male rats (200–250 g, SPF category) were obtained from Nursery for laboratory animals «Pushchino». The animals were kept under following conditions: free access to water and food, 12/12 light cycle, no less than 12 ACH, 20–24°C (daily difference no more than 2°C), 30–70% humidity.

The experiments were performed according to the recommendations of the Ethics Committee of V. A. Negovsky Research Institute for General Reanimatology in accordance with the «Rules of the work using experimental animals» (Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, №708 from 23.08.2010 «On approval of rules for good laboratory practice (GLP)»), as well as the internal standard operating procedures (SOPs).

19 animals under zoletil anesthesia (25 mg/kg, 0.5–0.7 ml/kg) underwent cardiac arrest for 7 minutes by intrathoracic clamping supracardiac bundle of vessels with a special hook [22]. Resuscitation was performed using mechanical ventilation mode in the air hyperventilation apparatus «KRT-5» (Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus GMBH, Germany) and external heart massage with intratracheal administration of epinephrine (0.1 mg/kg). A group of resuscitated animals ($n=9$) were administered with SkQ1 at a dose of 500 nmol/kg orally with a water 1 week before and 1 week after resuscitation. SkQ1 concentration was calculated that way that rats consumed the dose daily. Dose and schedule were based on SkQ1 efficiency tests with doses from 50 to 1250 nmol/kg in models of acute renal, heart and brain ischemia [7–9]. The control group included sham-operated animals ($n=10$).

To assess the motor activity and anxiety, video tracking of behavior in the test «Elevated Plus Maze» («Open Science», Russia) was performed on day 4 postresuscita-

Apparatus, Germany) и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина (0,1 мг/кг). Часть реанимированных животных ($n=9$) получала SkQ1 (перорально, 500 нмоль/кг в поилке с водой) в течение 1 недели до и 1 недели после реанимации. Концентрация SkQ1 была подобрана таким образом, чтобы крысы потребляли дозу SkQ1 500 нмоль/кг ежедневно. Дозировка, а также режим введения были выбраны на основании исследований эффективности SkQ1, применявшегося в дозах от 50 до 1250 нмоль/кг, в моделях острой ишемии почек, сердца и мозга [7–9]. Контролем служили ложнопериоперированные животные ($n=10$).

Для оценки двигательной активности и тревожности на 4-е сутки после реанимации проводили видеотрекинг поведения в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК «Открытая наука», Россия) [23]. Установка представляет собой крестообразную платформу, состоящую из двух закрытых и двух открытых рукавов длиной 50 см, поднятую над полом на высоту 55 см. В течение 5 минут программой Noldus Ethovision 8.5 автоматически регистрировались следующие параметры: количество посещений каждого из рукавов, общая пройденная дистанция, время подвижности, замирания, средняя и максимальная скорость, количество эпизодов подвижности и замирания. Визуально оценивалось число стоек, актов груминга, поведение риска (число свешиваний и стоек на открытых рукавах).

С целью оценки сенсомоторной функции конечностей на 5-е сутки после реанимации был проведен тест «Сужающаяся дорожка» (НПК «Открытая наука», Россия) [24]. Оценивалась доля промахов передними и задними лапами при беге в укрытие по сужающейся дорожке по формуле: $100 \times (\text{количество промахов} + 1/2 \text{ количества соскальзываний}) / \text{количество шагов}$.

Через 1 неделю после реанимации животных декапитировали под наркозом (золетил). Гистологический анализ проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм, окрашенных крезиловым фиолетовым по Нислю. Для оценки выраженности процесса гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии областях мозга (пирамидные нейроны полей CA1 и CA4 гиппокампа, клетки Пуркинье латеральной области полушария мозжечка) определяли общую плотность нейрональных популяций (число нейронов на 1 мм длины их слоя). Исследовано по 2–3 среза каждой области (по 300–400 нейронов в каждом срезе).

Иммунореактивность клеток Пуркинье мозжечка к GDNF выявляли непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с помощью поликлональных антител к GDNF (разведение 1:100; Santa Cruz, США) и визуализирующей системы EnVision™+Kit (DAKO, Дания). Срезы докрашивали гематоксилином (Shandon, США) и заключали в водорастворимую среду ImmuMount (Shandon, США). Иммуногистохимическая реакция контролировалась инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител. При иммуногистохимическом исследовании визуально выделяли GDNF-негативные (GDNF⁻) и GDNF-позитивные нейроны с различным уровнем экспрессии GDNF: слабым (GDNF⁺) и интенсивным (GDNF⁺⁺) (рис. 1) и рассчитывали их число на 1 мм длины клеточного слоя. При морфометрических исследованиях использовали систему анализа изображений (компьютер, микроскоп Olympus BX-41, программы Image Scope M, MS Excel 2007).

tion [23]. The test is a cross-shaped platform with two open and two enclosed arms 55 cm long and elevated 55 cm from ground. Within 5 minutes, the program Noldus Ethovision 8.5 automatically registered the following parameters: number of visits of each arm, total distance, time of activity, freezing behavior, average and maximum speed, number of active and passive episodes. Numbers of times of standing, acts of grooming, and risk behavior (e.g. overhanging and standing in the open arms) were quantitatively evaluated visually.

To evaluate sensorimotor function of limbs, a «Beam Walking» test («Open Science», Russia) [24] was carried out on day 5 postresuscitation. Number of misses of fore and hind feet during running to a cover on a walking beam was calculated by the following formula: $100 \times (\text{number of misses} + 1/2 \times \text{number of slips}) / \text{number of steps}$.

One week after resuscitation the animals under zoletil anesthesia were sacrificed and brain tissues were harvested for histology and immunohistochemistry. Histological analysis was performed on paraffin-embedded sections, 5–6 μm thick, stained with cresyl violet by Nissl procedure. To evaluate the neuronal cell death intensity in hypoxia-sensitive areas of the brain (CA1 and CA4 fields of the hippocampus, Purkinje cells in the lateral area of the cerebellar hemispheres), we determined the overall density of neuronal populations (number of cells per 1 mm of the layer length). Two-three sections of each region were analyzed (300–400 neurons in each section).

Immunoreactive GDNF protein in Purkinje cells was identified by indirect peroxidase-antiperoxidase method using polyclonal antibody against GDNF at a 1:100 dilution (Santa Cruz, USA) and visualisation system EnVision™+Kit (DAKO, Denmark). Sections were stained with hematoxylin (Shandon, USA) and were embedded in water-soluble medium Shandon™ Immu-Mount™ (Thermo Scientific, USA). Immunohistochemical reaction was monitored by incubating sections with all reagents except the primary antibody. The numbers of neurons with different levels of GDNF (negative, GDNF⁻; weak, GDNF⁺; intensive, GDNF⁺⁺) (Fig. 1) per 1 mm of the layer length, as well as the total population density were determined. We used image analysis system that included microscope Olympus BX-41 (Japan), Olympus 500UZ camera (Japan), Image Scope M program (SMA, Russia) and MS Excel. The data were statistically processed by Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test.

Results and Discussion

The study of brain functions. In the test «Elevated plus-maze» rats from resuscitated group showed a significant decrease in general movement and exploratory activity in comparison with the control. Resuscitated animals had significantly less total distance, number of entrances into the center zone, increased time of freezing (Fig. 2). The resuscitated rats had decreased time of the first leaving the center of the labyrinth as well as spent less time on the open arms, which may indicate increased anxiety. SkQ1 administration prevented the development of these disorders: there were no significant differences between the experimental and control animals in any

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью *t*-теста Стьюдента и *U*-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование функции мозга. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у реанимированных крыс было выявлено значительное снижение общей двигательной и исследовательской активности в сравнении с контролем (ложнооперированные животные). Так, значимо меньше была общая пройденная дистанция, число выходов в центр, увеличено время замирания (рис. 2). У крыс уменьшался латентный период ухода из центра лабиринта при посадке, снижалось время нахождения на открытых рукавах, что может свидетельствовать о повышении тревожности. Применение SkQ1 предупреждало развитие этих нарушений: в данной группе не было обнаружено значимых отличий от контроля (ложнооперированные животные) по всем показателям, кроме времени нахождения в открытых рукавах (рис. 2).

Тест «Сужающаяся дорожка» мало зависит от эмоционального статуса животного, что позволяет оценивать как состояние сенсомоторной системы в целом, так и для каждой конечности отдельно. Установлено, у реанимированных крыс увеличивалась доля ошибок, совершаемых левыми конечностями (рис. 3); правая сторона тела от контроля не отличалась. Латерализация функций у крыс хорошо известна: хотя большая часть крыс предпочитают пользоваться правой лапой при выполнении моторных тестов [25], левое полушарие менее устойчиво к гипоксии мозга, чем правое [26]. У реанимированных крыс, получавших SkQ1, число ошибок, совершенных левыми конечностями, не отличалось от контроля и было значимо меньше, чем у реанимированных животных (рис. 3).

Полученные нами данные позволяют заключить, что у реанимированных крыс, перенесших

measured parameters except for the time spent in the open arms (Fig. 2).

The «Beam walking» test depends little on the emotional status of the animal that allows measuring the level of the sensorimotor system as a whole animal and for each limb separately. It was found that the rats from all three groups showed significant

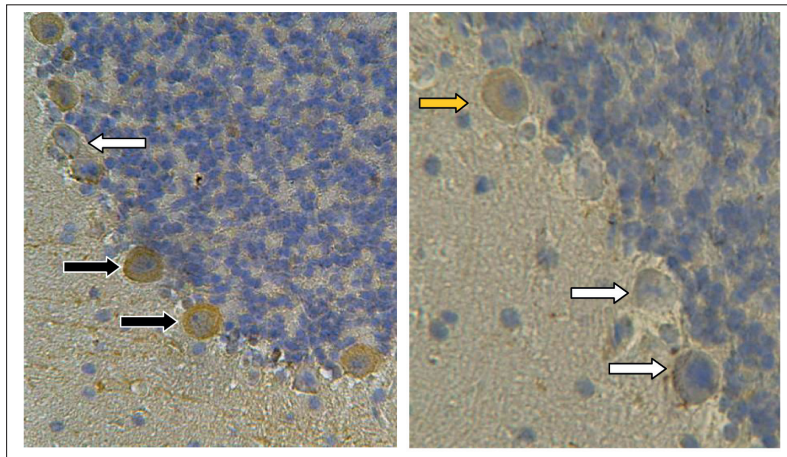


Рис. 1. Клетки Пуркинью с разным уровнем экспрессии глиального нейротрофического фактора GDNF.

Fig. 1. Purkinje cells with different levels of glial-derived neurotrophic factor GDNF.

Note: For Fig. 1, 5: GDNF⁻ (white arrows) — GDNF-negative neurons; GDNF⁺ (yellow arrows) — GDNF-positive neurons with weak expression of GDNF; GDNF⁺⁺ (black arrows) — GDNF-positive neurons with intensive expression of GDNF. Peroxidase-antiperoxidase method, hematoxylin staining. $\times 400$.

Примечание: Для рис. 1, 5: GDNF⁻ (белая стрелка) — GDNF-отрицательные нейроны; GDNF⁺ (желтая стрелка) — GDNF-положительные нейроны со слабой экспрессией GDNF; GDNF⁺⁺ (черная стрелка) — GDNF-положительные нейроны с интенсивной экспрессией GDNF. Пероксидазно-антипероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

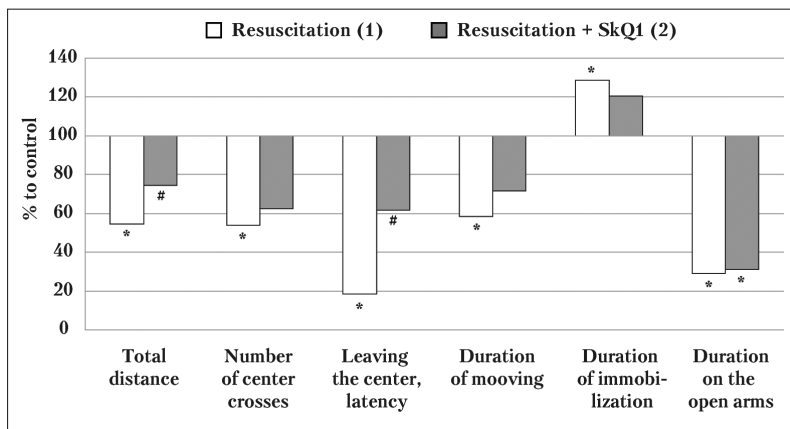


Рис. 2. Параметры поведения крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на 4-е сутки после реанимации.

Fig. 2. The parameters of behavior of rats in the test «elevated plus maze» on the 4th day after resuscitation.

Note: (1) — resuscitated rats; (2) — resuscitated rats treated with SkQ1. Data are the % of animals of control. * — $P_u < 0.05$ compared to control; # — $P_u = 0.07$ vs. resuscitation.

Примечание: Total distance — общая пройденная дистанция; Number of center crosses — количество выходов в центр; Leaving the center, latency — латентный период ухода из центра; Duration of moving — время подвижности; Duration of immobilization — время замирания; Duration on the open arms — время на открытых рукавах. Для рис. 1–5: Control — контроль; Resuscitation: (1) — реанимированные крысы; (2) — реанимированные крысы, получавшие SkQ1. Данные представлены в % к контролю. * — $p_u < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p_u = 0,07$ в сравнении с реанимированными крысами.

7-минутную остановку сердца, применение SkQ1 предупреждает развитие нарушений двигательной активности и сенсомоторных функций и/или способствует их восстановлению.

Гистологическое исследование. В поле СА4 гиппокампа у реанимированных крыс общая плотность популяции нейронов в сравнении с контролем снижалась на 21,2% (рис. 4, а). У реанимированных крыс, получавших SkQ1, общая плотность нейронов не имела достоверных отличий от контроля и была существенно больше (на 23,4%), чем у реанимированных крыс без SkQ1 (рис. 4, а). Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс к 7-м суткам постреанимационного периода происходит выпадение (гибель) части пирамидных нейронов поля СА4 гиппокампа. Применение SkQ1 способствует предупреждению гибели нейронов в этой нейрональной популяции.

В поле СА1 гиппокампа реанимированных крыс, не получавших SkQ1, общая плотность пирамидных нейронов была снижена в сравнении с контролем на 39,7% (рис. 4, а). У реанимированных крыс, получавших SkQ1, общая плотность исследуемой нейрональной популяции также была ниже контрольного уровня (на 41,8%) и не отличалась от общей плотности популяции у реанимированных крыс, не получавших этот препарат (рис. 4, а). Следовательно, применение SkQ1 не предупреждало развития постреанимационной гибели нейронов в поле СА1 гиппокампа.

В мозжечке у реанимированных нелеченых крыс общая плотность популяции клеток Пуркинье уменьшалась по сравнению с контролем на 21,9% (рис. 4, б). У получавших SkQ1 реанимированных крыс общая плотность клеток Пуркинье была снижена только на 6,5% относительно контроля и превышала таковую у реанимированных животных без SkQ1 (на 19,8%) (рис. 4, б). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение SkQ1 позволяет существенно снизить выраженность процесса гибели нейронов в популяции клеток Пуркинье мозжечка.

Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии GDNF в популяции клеток Пуркинье показало, что у реанимированных крыс число GDNF⁻-нейронов резко уменьшалось (на 52,7%), в то время как число GDNF⁺- и GDNF⁺⁺-нейронов не имело значимых отличий

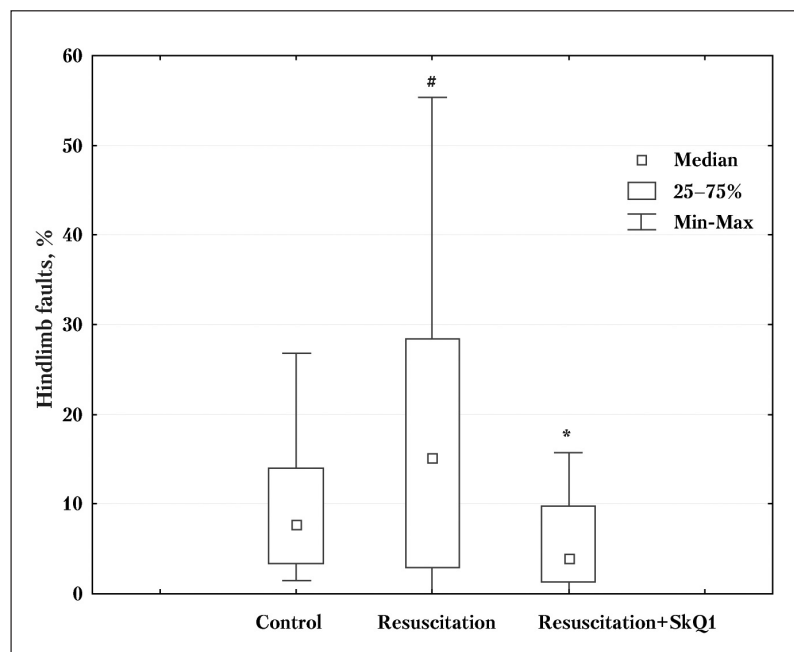


Рис. 3. Доля ошибок в тесте «Сужающаяся дорожка» при движении левых конечностей на 5-е сутки после реанимации.

Fig. 3. Hindlimb faulting on the «Beam Walking Test» in rats on the 5th day post-resuscitation.

Note: The values are shown in percent of number of steps. * — $P_u=0.02$ vs. resuscitation; # — $P_u=0.08$ vs. control.

Примечание: Hindlimb faults — доля ошибок; Median — медиана. Данные представлены в % к числу шагов. * — $p_u=0,02$ — в сравнении с реанимированными крысами; # — $p_u=0,08$ — в сравнении с контролем.

differences of sensorimotor functions between right and left limbs: they made more errors (up to 5 times) with the right limbs compared to the left limbs ($P<0.05$; data not shown). Resuscitated rats demonstrated the increased numbers of mistakes made by the left limbs (Fig. 3); the right side of the body did not differ from the control. Lateralization of functions in rats is well known: although most of the rats prefer to use the right paw when performing motor tests [25], the left hemisphere is less resistant to hypoxia of the brain than the right one [26]. The number of left paw errors performed by the resuscitated animals treated with SkQ1 did not significantly differ from the control group and was significantly lower than in the group of resuscitated rats without treatment (Fig. 3).

Data demonstrate that oral administration of SkQ1 at a dose of 500 nmol/kg to rats, which underwent 7-minute cardiac arrest, prevents development of disorders in movement activity and sensorimotor functions.

Histology. In the hippocampal field CA4 of resuscitated rats the total number of neurons decreased by 21.2% compared to control (Fig. 4, a). In resuscitated rats treated with SkQ1, the overall density of the neuronal population did not differ from the control, however, was significantly increased (23.4%) than in a group of untreated resuscitated rats (Fig. 4, a). The findings show that pyramidal neurons

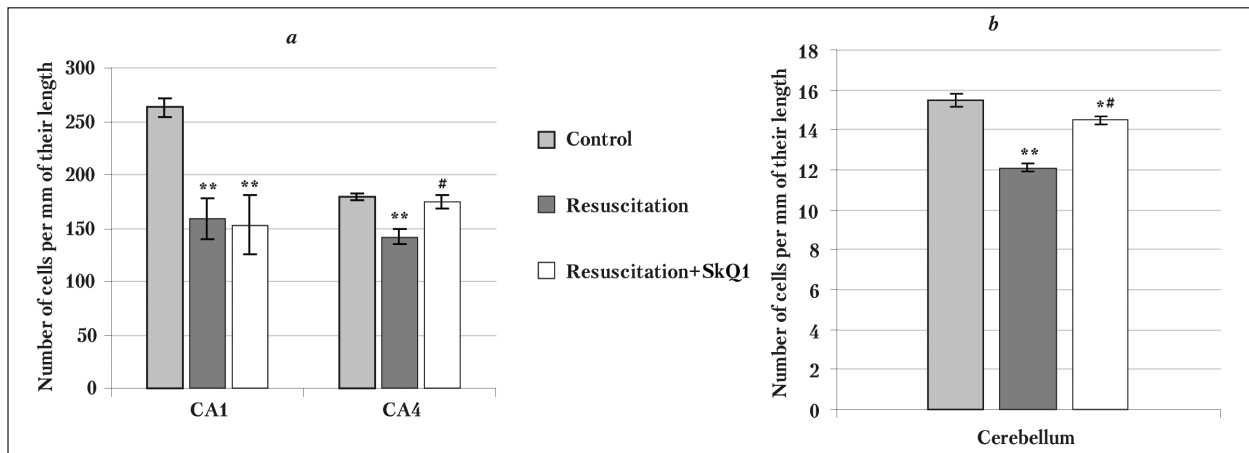


Рис. 4. Общая плотность популяции пирамидных клеток.

Fig. 4. The overall population density of pyramidal cells.

Note: The hippocampal sectors CA1 and CA4 (a) and cerebellar Purkinje cells (b). Data are the mean ± S.E.M. ** — $P_t < 0,001$; * — $P_t < 0,05$ vs. control; # — $P_t < 0,001$ — vs. resuscitation.

Примечание: Number of cells per mm of their length — число клеток на мм длины (то же для рис. 5); Cerebellum — мозжечок. Сектора CA1 и CA4 гиппокампа (a) и клетки Пуркинье мозжечка (b). Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. ** — $p_t < 0,001$; * — $p_t < 0,05$ — в сравнении с контролем; # — $p_t < 0,001$ — в сравнении с реанимированными крысами.

от контрольного уровня (рис. 5). В совокупности с данными гистологического анализа эти результаты свидетельствуют о том, что выявленное у реанимированных животных снижение общей плотности популяции клеток Пуркинье происходит, вероятно, за счет выпадения (гибели) GDNF⁻-нейронов, т.е. клеток, неэкспрессирующих этот нейротрофический фактор. Иные результаты получены у крыс, получавших SkQ1: уменьшение числа GDNF⁻-клеток (на 52,7%) сопровождалось резким увеличением числа GDNF⁺⁺-нейронов (на 45,7%) (рис. 5). При этом число GDNF⁺-клеток не изменялось (рис. 5). Следовательно, в данном случае уменьшение числа GDNF-негативных клеток преимущественно было связано не с их гибелью, которая была выражена слабо, а с «переходом» в категорию GDNF-позитивных, причем активно экспрессирующих данный фактор GDNF⁺⁺-нейронов.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что у крыс, перенесших остановку сердца, в постреанимационном периоде происходит гибель нейронов в высокочувствительных к гипоксии областях мозга, и этот процесс сопровождается развитием нарушений двигательной активности и сенсомоторных функций. Это согласуется с полученными нами ранее данными о возникновении постреанимационных нарушений структуры и функции мозга [27–29]. Установлено, что пероральное применение антиоксиданта SkQ1 в дозе 500 нмоль/кг за 7 дней до реанимации и в течение 7 дней постреанимационного периода предупреждает развитие нарушений сенсомоторных функций и/или способствует их восстановлению. Показано также, что SkQ1 способствует предупреждению гибели нейронов в

in the hippocampal field CA4 of resuscitated rats died. SkQ1 seems to prevent the neuronal loss.

The total number of neurons in the hippocampal field CA1 of resuscitated rats was reduced by 39.7% compared to control (Fig. 4, a). In resuscitated rats receiving SkQ1 the overall density of the neuronal population was also lower than the control level (by 41.8%) and did not differ from the same one in untreated rats (Fig. 4, a). Thus, SkQ1 did not affect the neuronal cell death development in the hippocampal field CA1 postresuscitation.

Total density of the cerebellar Purkinje cells population in resuscitated rats was reduced by 21.9% compared to control (Fig. 4, b). In resuscitated rats treated with SkQ1 the total number of Purkinje cells decreased in a lesser extent (by 6.5% vs. control) and was significantly greater than in untreated animals (19.8%) (Fig. 4, b). The data indicate that SkQ1 might reduce the neuronal death intensity in the Purkinje cells population.

Immunohistochemical study of GDNF expression in the Purkinje cells population showed that in resuscitated rats the number GDNF⁻-neurons drastically decreased (52,7%), while the number of GDNF⁺- and GDNF⁺⁺-neurons had no significant difference from the control (Fig. 5). In conjunction with histological data, these results indicate that the lower total density of this neuronal population observed in resuscitated animals without SkQ1 administration is probably due to the death of GDNF⁻-neurons, i.e. cells not expressing this neurotrophic factor. Different results were obtained in rats treated with SkQ1: GDNF⁻: there was a reduction in the number of cells (52,7%) accompanied by a large increase in the number of GDNF⁺⁺-neurons (45,7%) (Fig. 5). The number of GDNF⁺-cells was not

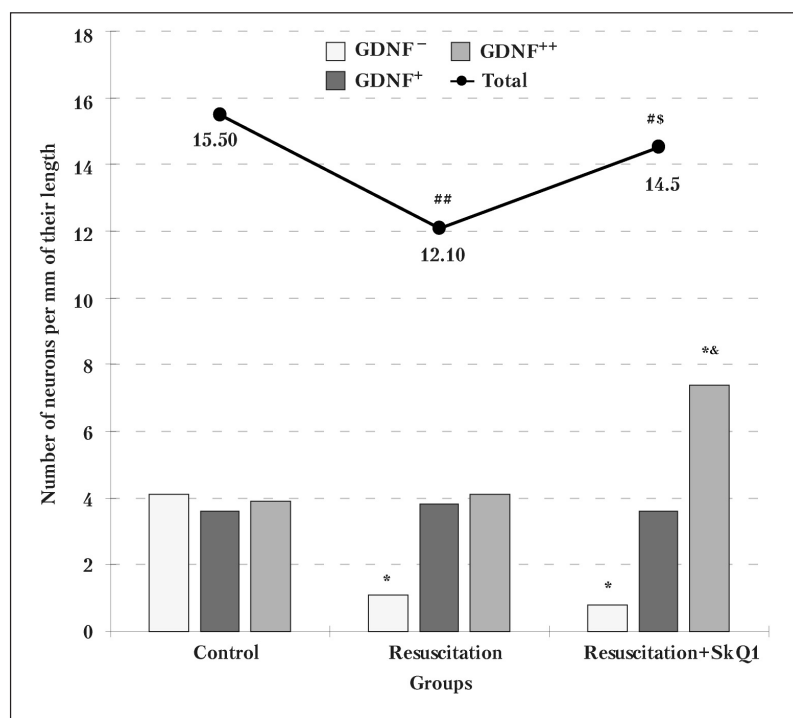


Рис. 5. Число клеток Пуркинье мозжечка с различным уровнем экспрессии GDNF и общая плотность нейрональной популяции.

Fig. 5. Number of cerebellar Purkinje cells with different expression level of GDNF and total density of neuronal population.

Note: Total — the overall population density. Results of histological analysis are the means. # — $P_t < 0.05$; ## — $P_t < 0.001$ vs. control; \$ — $P_t < 0.05$ vs. resuscitation. Results of immunohistochemical analysis are the medians. * — $P_u < 0.05$ vs. control; & — $P_u < 0.05$ vs. resuscitation.

Примечание: Groups — группы. Total — общая плотность популяции. Данные гистологического анализа представлены в виде средних значений. # — $p_t < 0.05$; ## — $p_t < 0.001$ — в сравнении с контролем; \$ — $p_t < 0.05$ — в сравнении с реанимированными крысами. Данные иммуногистохимического анализа представлены в виде медиан. * — $p_u < 0.05$ — в сравнении с контролем; & — $p_u < 0.05$ — в сравнении с реанимированными крысами.

секторе СА4 гиппокампа и существенно уменьшает ее выраженность в популяции клеток Пуркинье мозжечка. Вместе с тем, согласно полученным нами данным, применение препарата не влияло на процесс постреанимационной гибели нейронов в секторе СА1 гиппокампа, что, возможно, обусловлено селективной чувствительностью этих клеток к ишемии-реперфузии. Селективная чувствительность пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа к ишемии — хорошо известный феномен, показанный в экспериментах как у взрослых животных, так и в раннем перинатальном периоде [30–33]. Кроме того, имеются существенные отличия нейрональных популяций, и в частности, пирамидных нейронов СА1 и клеток Пуркинье, как по механизмам повреждения при ишемии-реперфузии, так и по эффективности различных лечебных воздействий [34, 35], в том числе, и в постреанимационном периоде [28, 29].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи восстановле-

changed (Fig. 5). Therefore, reduced number of GDNF-negative cells is mainly due not to their death but their «transition» toward the cells actively expressing GDNF protein.

The results indicate that the neuronal death occurs in the hypoxia-sensitive areas of the brain postresuscitation that is accompanied by the development of disturbances of motor activity and sensorimotor functions. This is consistent with our earlier data on the occurrence of postresuscitative alterations of structure and function of the brain [27–29]. It was found that the oral administration of SkQ1 in dose of 500 nmol/kg for 7 days before and after cardiac arrest prevented sensorimotor functional disorders and/or accelerated their recovery. It was also shown that SkQ1 helped to prevent the neuronal loss in the hippocampal field CA4 and significantly reduced its intensity in the population of cerebellar Purkinje cells. However, according to our data, the use of the drug did not influence the death of pyramidal neurons of the hippocampal field CA1 that might be due to the selective vulnerability of these cells in ischemia-reperfusion. The selective susceptibility of CA1 pyramidal neurons to ischemia is a well-known phenomenon shown in

adult animals and in early perinatal period [30–33]. Lack of efficacy of SkQ1 to prevent postresuscitative death of hippocampal CA1 neurons may also be associated with significant differences between neuronal populations, particularly, CA1 pyramidal neurons and Purkinje cells, in mechanisms of their damage during ischemia-reperfusion, and in effectiveness of various therapeutic interventions [34, 35] as well as in cardiac arrest [28, 29].

Previous studies suggest a close relationship between the functional recovery and structural condition of brain postresuscitation. There is a possibility to influence the neuronal populations, thus contributing not only to prevention and/or mitigation of postresuscitative neuronal damage, but also to acceleration of neurologic recovery and correction of behavior [28, 29]. The results of the present study confirm this suggestion. Indeed, SkQ1 prevented the neuronal loss in the ischemia-sensitive brain areas that was accompanied by improvement in the recovery of brain functions.

ния функции мозга в постреанимационном периоде с изменениями состояния нейрональных популяций. Так, установлена возможность влиять на состояние нейрональных популяций, способствуя при этом не только предупреждению и/или смягчению постреанимационных повреждений нейронов, но и ускорению неврологического восстановления, коррекции нарушений поведения [28, 29]. Полученные в настоящей работе данные подтверждают это положение. Действительно, SkQ1 предупреждал гибель нейронов в высокочувствительных к ишемии областях мозга, что сопровождалось улучшением восстановления функций мозга.

Разработка подходов к нейропротекции при ишемии-реперфузии основана на поиске способов защиты нейрона от конкретных патологических воздействий или их комплекса [36, 37]. Известно, что ишемия-реперфузия вызывает активацию патологических каскадов, приводящих к гибели нейронов, среди которых, наряду с нарушениями ионного гомеостаза, эксайтотоксическими воздействиями, активацией воспалительных процессов, падением уровня синтеза белка, важную роль играют нарушения энергетического метаболизма и действие свободных радикалов. Как было отмечено выше, SkQ1 — митохондриально-направленный антиоксидант, способствующий поддержанию энергетического метаболизма. Так, инкубация клеток HeLa в растворе с SkQ1 предотвращала разрушение митохондриального ретикула, вызываемое перекисью водорода [2]. Показано также, что SkQ1 способствует коррекции повреждений, вызванных ишемией-реперфузией изолированной печени при долговременном хранении перед трансплантацией (24 часа при 4°C) [38]. При этом выявлена способность SkQ1 уменьшать образование активных форм кислорода и активность перекисного окисления липидов в печени, а также повышать дыхательный индекс митохондрий и увеличивать уровень АТФ, т. е. улучшать энергетические функции печени. Кроме того, SkQ1 продемонстрировал положительное влияние на морфологию печени, что проявлялось в частичном восстановлении архитектоники органа и улучшении состояния печеночных синусов и гепатоцитов. При гепатите, индуцированном галактозамином, SkQ1 значимо снижал уровень дистрофии печени и маркеров воспаления, и, кроме того, замедлял темп развития моторных дисфункций у трансгенных мышей в модели бокового амиотрофического склероза [3].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что положительное действие SkQ1 на структурно-функциональное состояние мозга может быть опосредовано его влиянием на энергетический метаболизм и процессы перекисного окисления липидов.

Development of approaches to neuroprotection in ischemia-reperfusion injury is based on searching the ways to protect neurons against specific damaging influences [36, 37]. It is known that ischemia-reperfusion induces activation of the pathological cascade that leads to neuronal death. This cascade includes impaired ion homeostasis, excitotoxic effects, activation of inflammatory processes and decreased protein synthesis. An important role belongs to disorders of energy metabolism and effects of reactive oxygen species (ROS). As noted above, the mitochondrial-directed antioxidant SkQ1 helps to keep the energy metabolism. Thus, incubation of HeLa cells with SkQ1 prevented mitochondrial reticulum disruption caused by hydrogen peroxide [2]. SkQ1 was shown to promote correction of injuries caused by ischemia-reperfusion of isolated liver during long-term storage (24 hours at 4°C) prior to transplantation [38]. At the same time the ability of SkQ1 to reduce the formation of ROS and lipid peroxidation in the liver, as well as to improve mitochondrial respiratory index and increase the ATP level, i.e. improve the energy function of the liver, were revealed. SkQ1 had demonstrated also a positive effect on the liver morphology, which was manifested by partial restoration of organ architectonics and improved conditions of the liver sinuses and hepatocytes. In hepatitis induced by galactosamine, SkQ1 significantly reduced the level of degeneration of the liver and inflammatory markers, and also slowed the pace of development of motor dysfunction in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [3].

The above data suggest that the beneficial effect of SkQ1 on structural and functional state of the brain may be mediated by its actions on energy metabolism and lipid peroxidation.

Data presented in our study, suggest the existence of another mechanism of SkQ1 neuroprotection. Previously, we have shown the influence of a number of neurotrophic factors on neuronal resistance after resuscitation: heat shock protein (HSP) family HSP70 (HSP72 and HSP73) [39, 40], GRP78 [41], and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [42, 43]. It should be emphasized that the expression of the proteins depends not only on the nature and severity of ischemia, but also on the type of neuronal populations. Thus, the observations of sensorimotor cortex and hippocampus (fields CA1 and CA4) area revealed the significance of high initial level of the constitutive form of HSP73, and postresuscitative changes in the level of its inducible form (HSP72) for resistance of neurons to ischemia-reperfusion injury [40]. However, in the Purkinje cells population the content of HSP70-positive cells in intact animals was very low, and postresuscitative changes of HSP70 expression were identified. These data argue for the existence of other mechanisms of

Полученные в настоящей работе результаты позволяют предположить наличие еще одного механизма нейропротективного действия SkQ1. Ранее нами было показано влияние ряда нейротрофических факторов на устойчивость нейронов к постреанимационным изменениям: белков теплового шока семейства HSP70 (HSP72 и HSP73) [39, 40], GRP78 [41], а также мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [42, 43]. Следует подчеркнуть, что экспрессия индуцируемых ишемией белков зависит не только от специфики и тяжести воздействия, но также и от типа нейрональной популяции. Так, в сенсомоторной коре и гиппокампе (секторы CA1 и CA4) нами было показано существенное значение высокого исходного уровня конститутивной формы белка теплового шока (HSP73), а также постреанимационных изменений уровня его индуцибельной формы (HSP72) для устойчивости нейронов к ишемии-реперфузии [40]. Однако, в популяции клеток Пуркинье содержание HSP70-положительных клеток у интактных животных было очень низким, а в постреанимационном периоде изменения экспрессии HSP70 не были выявлены. Это свидетельствует о существовании иных механизмов защиты этих нейронов [39], что подтверждается и другими авторами [44, 45]. В то же время оказалось, что для клеток Пуркинье важным фактором, влияющим на их устойчивость к гибели в постреанимационном периоде, является уровень экспрессии GDNF. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании популяции клеток Пуркинье в динамике постреанимационного периода было установлено, что существует взаимосвязь между изменениями уровня экспрессии белка GDNF и развитием процесса гибели нейронов [11]. Первоначальный подъем уровня экспрессии GDNF в популяции клеток Пуркинье позволял предупредить гибель этих нейронов, а последующее уменьшение уровня экспрессии GDNF сопровождалось гибелью клеток, а именно — GDNF-отрицательных нейронов. Нейропротективное действие GDNF связывают с его способностью увеличивать экспрессию генов, ингибирующих апоптоз — Bcl-2 и Bcl-w и снижать экспрессию проапоптотических генов Bax и Bad [12, 14], а также влиять на транспорт глутамата [46].

Таким образом, полученные в настоящей работе данные подтверждают развиваемое нами положение о значимости уровня экспрессии GDNF в устойчивости нейронов к постреанимационной гибели. Действительно, как было показано выше, у нелеченых реанимированных животных гибели подвергались GDNF⁻-нейроны. Применение SkQ1 способствовало увеличению экспрессии этого нейротрофического фактора: GDNF-отрицательные, т.е., ранее неэкспрессирующие GDNF клетки, «переходили» в катего-

neuronal protection in cerebellum [39] that is in agreement with the data by other authors [44, 45]. It was found that the level of GDNF expression is an important factor of Purkinje cells resistance to postresuscitative injury. Histological and immunohistochemical studies of Purkinje cells populations in dynamics of postresuscitative period have revealed a relationship between changes in GDNF protein levels and the processes of neuronal death [11]. The initial rise in the level of GDNF expression in populations of Purkinje cells was capable to prevent the death of these neurons, and the subsequent reduction in the level of GDNF expression was accompanied by neuronal loss, specifically GDNF-negative neurons. GDNF neuroprotection is associated with its ability to increase expression of genes inhibiting apoptosis — Bcl-2 and Bcl-w, reduce expression of pro-apoptotic Bax and Bad genes [12, 14] and decrease glutamate transport [46].

Thereby, the data obtained in this study confirm our previous suggestion on the significance of expression level of GDNF in resistance of neurons to postresuscitative death. Indeed, as indicated above, in untreated resuscitated animals the GDNF⁻-neurons died. SkQ1 contributes to an increase in the expression of neurotrophic factor: GDNF-negative, i.e., previously non-expressing GDNF cells, are «switching» toward the category of neurons actively producing this factor (GDNF⁺⁺) and suchwise are not subjected to death. Thence we assume that at least one of the mechanisms of SkQ1 neuroprotection includes its ability to activate the expression of GDNF in nerve cells. At the same time, SkQ1, maintaining the energy metabolism of neurons, may provide a more efficient production of various proteins including GDNF. It is possible also that both mechanisms are existed. Thus, in the experimental model of Parkinson's disease it was shown that physical exercise increased both the expression level of GDNF and improved mitochondrial function that contributed to preservation of dopaminergic neurons [47]. Similar data were obtained in the experimental study of the efficacy of exercises for correction of behavior [48].

Overall, the data suggest the positive impact SkQ1 on the structural and functional status of the brain postresuscitation. These data provide rationale for using this drug for the prevention and correction of posthypoxic encephalopathies.

рию активно вырабатывающих этот фактор нейронов (GDNF⁺⁺) и не подвергались гибели. Следовательно, можно полагать, что, по крайней мере, одним из механизмов нейропротективного действия SkQ1 является его способность активировать экспрессию GDNF в нервных клетках. В то же время, SkQ1, поддерживая энергетичес-

кий метаболизм нейронов, возможно, обеспечивает более эффективную продукцию различных белков, в том числе и GDNF. Не исключено также, что могут реализоваться оба этих механизма. Так, на экспериментальной модели болезни Паркинсона было показано, что физические упражнения повышают уровень экспрессии GDNF и улучшают функцию митохондрий, что способствует сохранению дофаминергических нейронов [47]. Аналогичные данные получены и при экс-

периментальном исследовании эффективности физической нагрузки для коррекции нарушений поведения [48].

В целом, полученные в работе данные свидетельствуют о положительном воздействии SkQ1 на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде. Это обуславливает перспективность применения этого препарата для предотвращения и коррекции постгипоксических энцефалопатий.

Литература

1. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Erichev V.P., Filenko O.F., Kalinina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G., Pisarenko O.I., Roginsky V.A., Ruuge E.K., Senin I.I., Severina I.I., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tashlitsky V.N., Tkachuk V.A., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zorov D.B. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1787 (5): 437–461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.008>. PMID: 19159610
2. Skulachev V.P. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J. Alzheimers Disease*. 2012; 28 (2): 283–289. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-111391>. PMID: 21987592
3. Lukashev A.N., Skulachev M.V., Ostapenko V., Savchenko A.Y., Pavshintsev V.V., Skulachev V.P. Advances in development of rechargeable mitochondrial antioxidants. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 127: 251–265. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394625-6.00010-6>. PMID: 25149221
4. Anisimov V.N., Bakeeva L.E., Egormin P.A., Filenko O.F., Isakova E.F., Manskikh V.N., Mikhelson V.M., Panteleeva A.A., Pasyukova E.G., Pilipenko D.I., Piskunova T.S., Popovich I.G., Roshchina N.V., Rybina O.Y., Saprunova V.B., Samoylova T.A., Semchenko A.V., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tsybul'ko E.A., Tyndyk M.L., Vyssokikh M.Y., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1329–1342. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297908120055>. PMID: 19120018
5. Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Chertkov V.A., Domnina L.V., Ivanova O.Y., Izumov D.S., Khailova L.S., Klishin S.S., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Muntyan M.S., Nepryakhina O.K., Pashkovskaya A.A., Pletjushkina O.Y., Pustovidko A.V., Roginsky V.A., Rokitskaya T.I., Ruuge E.K., Saprunova V.B., Severina I.I., Simonyan R.A., Skulachev I.V., Skulachev M.V., Sumbatyan N.V., Sviryayeva I.V., Tashlitsky V.N., Vassiliev J.M., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zamyatnin A.A.Jr., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1273–1287. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297908120018>. PMID: 19120014
6. Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kapelko V.I., Kazachenko A.V., Kirpatovsky V.I., Kozlovsky S.V., Lakomkin V.L., Levina S.B., Pisarenko O.I., Plotnikov E.Y., Saprunova V.B., Serebryakova L.I., Skulachev M.V., Stelmashook E.V., Studneva I.M., Tskitishvili O.V., Vasilyeva A.K., Victorov I.V., Zorov D.B., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1288–1299. <http://dx.doi.org/10.1134/S000629790812002X>. PMID: 19120015
7. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология*. 2009; 49 (10): 55–60. PMID: 19845521
8. Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Jankauskas S.S., Pevzner I.B., Silachev D.N., Skulachev V.P., Zorov D.B. Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1812 (1): 77–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.09.008>. PMID: 20884348
9. Kapay N.A., Popova O.V., Isaev N.K., Stelmashook E.V., Kondratenko R.V., Zorov D.B., Skrebitsky V.G., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid- β -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 36 (2): 377–383. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-122428>. PMID: 23735258
10. Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and

References

1. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Erichev V.P., Filenko O.F., Kalinina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G., Pisarenko O.I., Roginsky V.A., Ruuge E.K., Senin I.I., Severina I.I., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tashlitsky V.N., Tkachuk V.A., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zorov D.B. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1787 (5): 437–461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.008>. PMID: 19159610
2. Skulachev V.P. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J. Alzheimers Disease*. 2012; 28 (2): 283–289. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-111391>. PMID: 21987592
3. Lukashev A.N., Skulachev M.V., Ostapenko V., Savchenko A.Y., Pavshintsev V.V., Skulachev V.P. Advances in development of rechargeable mitochondrial antioxidants. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 127: 251–265. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394625-6.00010-6>. PMID: 25149221
4. Anisimov V.N., Bakeeva L.E., Egormin P.A., Filenko O.F., Isakova E.F., Manskikh V.N., Mikhelson V.M., Panteleeva A.A., Pasyukova E.G., Pilipenko D.I., Piskunova T.S., Popovich I.G., Roshchina N.V., Rybina O.Y., Saprunova V.B., Samoylova T.A., Semchenko A.V., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tsybul'ko E.A., Tyndyk M.L., Vyssokikh M.Y., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1329–1342. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297908120055>. PMID: 19120018
5. Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Chertkov V.A., Domnina L.V., Ivanova O.Y., Izumov D.S., Khailova L.S., Klishin S.S., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Muntyan M.S., Nepryakhina O.K., Pashkovskaya A.A., Pletjushkina O.Y., Pustovidko A.V., Roginsky V.A., Rokitskaya T.I., Ruuge E.K., Saprunova V.B., Severina I.I., Simonyan R.A., Skulachev I.V., Skulachev M.V., Sumbatyan N.V., Sviryayeva I.V., Tashlitsky V.N., Vassiliev J.M., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zamyatnin A.A.Jr., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1273–1287. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297908120018>. PMID: 19120014
6. Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kapelko V.I., Kazachenko A.V., Kirpatovsky V.I., Kozlovsky S.V., Lakomkin V.L., Levina S.B., Pisarenko O.I., Plotnikov E.Y., Saprunova V.B., Serebryakova L.I., Skulachev M.V., Stelmashook E.V., Studneva I.M., Tskitishvili O.V., Vasilyeva A.K., Victorov I.V., Zorov D.B., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry (Mosc.)*. 2008; 73 (12): 1288–1299. <http://dx.doi.org/10.1134/S000629790812002X>. PMID: 19120015
7. Lakomkin V.L., Kapelko V.I. Zashchitnyi effekt mitokhondrialnogo antioksidanta SkQ1 pri ishemii i reperfuzii serdtsa. [Protective effect of mitochondrial antioxidant SkQ1 at cardiac ischemia and reperfusion]. *Kardiologiya*. 2009; 49 (10): 55–60. PMID: 19845521. [In Russ.]
8. Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Jankauskas S.S., Pevzner I.B., Silachev D.N., Skulachev V.P., Zorov D.B. Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1812 (1): 77–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.09.008>. PMID: 20884348
9. Kapay N.A., Popova O.V., Isaev N.K., Stelmashook E.V., Kondratenko R.V., Zorov D.B., Skrebitsky V.G., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid- β -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 36 (2): 377–383. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-122428>. PMID: 23735258
10. Stefanova N.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and

- senescence-accelerated OXYS rats. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21 (2): 479–491. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-091675>. PMID: 20555140
11. 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>
 12. Cao J., Niu H., Wang H., Huang X., Gao D. NF- κ B p65/p52 plays a role in GDNF up-regulating Bcl-2 and Bcl-w expression in 6-OHDA-induced apoptosis of MN9D cell. *J. Neurosci.* 2013; 123 (10): 705–710. <http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2013.795149>. PMID: 23590664
 13. Li F., Wang M., Zhu S., Li L., Xiong Y., Gao D. The potential neuroprotection mechanism of GDNF in the 6-OHDA-induced cellular models of Parkinson's Disease. *Cell Mol. Neurobiol.* 2013; 33 (7): 907–919. <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-013-9957-0>. PMID: 23846419
 14. Li L., Chen H., Chen F., Li F., Wang M., Wang L., Li Y., Gao D. Effects of glia cell line-derived neurotrophic factor on microRNA expression in a 6-hydroxydopamine-injured dopaminergic cell line. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2013; 120 (11): 1511–1523. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-013-1031-z>. PMID: 23771700
 15. Youdim M. Multi target neuroprotective and neurorestorative anti-Parkinson and anti-Alzheimer drugs ladostigil and m30 derived from rasagiline. *Exp. Neurobiol.* 2013; 22 (1): 1–10. <http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.1.1>. PMID: 23585716
 16. Xu S., Bi C., Choi R., Zhu K., Miernisha A., Dong T., Tsim K. Flavonoids induce the synthesis and secretion of neurotrophic factors in cultured rat astrocytes: a signaling response mediated by estrogen receptor. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013; 2013: 127075. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/127075>. PMID: 23878590
 17. Kotyuk E., Nemeth N., Halmi Z., Faludi G., Sasvari-Szekely M., Szekely A. Association between mood characteristics and polymorphisms of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with depression. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2013; 15 (2): 63–72. PMID: 23817357
 18. Myazaki H., Nagashima K., Okuma Y., Nomura Y. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor induced by transient forebrain ischemia in rats. *Brain Res.* 2001; 922 (2): 165–172. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03013-X). PMID: 11743946
 19. Ikeda T., Xia X.Y., Xia Y.X., Ikenoue T., Han B., Choi B.H. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia/hypoxia-induced brain injury in neonatal rats. *Acta Neuropathol.* 2000; 100 (2): 161–167. <http://dx.doi.org/10.1007/s004019900162>. PMID: 10963363
 20. Korsak K., Dolatshad N.F., Silva A.T., Saffrey M.J. Ageing of enteric neurons: oxidative stress, neurotrophic factors and antioxidant enzymes. *Chem. Cent. J.* 2012; 2 (6): 80. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-153X-6-80>. PMID: 22857398
 21. Thrassivoulou C., Soubeyre V., Ridha H., Giuliani D., Giaroni C., Michael G.J., Saffrey M.J., Cowen T. Reactive oxygen species, dietary restriction and neurotrophic factors in age-related loss of myenteric neurons. *Aging Cell.* 2006; 5 (3): 247–257. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00214.x>. PMID: 16842497
 22. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145
 23. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 1985; 14 (3): 149–167. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7). PMID: 2864480
 24. Schallert T., Cenci M.A., Whishaw I.Q. Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3 (7): 574–579. PMID: 12094213
 25. Ross D.A., Glick S.D. Lateralized effects of bilateral frontal cortex lesions in rats. *Brain Res.* 1981; 210 (1–2): 379–382. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90913-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(81)90913-6). PMID: 7194718
 26. Sanches E.F., Arteni N.S., Scherer E.B., Kolling J., Nicola F., Willborn S., Wyse A.T., Netto C.A. Are the consequences of neonatal hypoxia-ischemia dependent on animals' sex and brain lateralization? *Brain Res.* 2013; 1507: 105–114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.040>. PMID: 23466455
 27. Заржецкий Ю.В., Аверущенко М.Ш., Волков А.В. Нейрофизиологические механизмы постреанимационного повреждения мозга. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (5–6): 101–110. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-101-110>
 28. Аверущенко М.Ш., Волков А.В., Заржецкий Ю.В., Острова И.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>
 29. Аверущенко 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>
 30. senescence-accelerated OXYS rats. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21 (2): 479–491. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-091675>. PMID: 20555140
 31. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neyrotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozghechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya.* [Postresuscitation changes in the expression of glial-derived neurotrophic factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *General Reanimatology.*]. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]
 32. Cao J., Niu H., Wang H., Huang X., Gao D. NF- κ B p65/p52 plays a role in GDNF up-regulating Bcl-2 and Bcl-w expression in 6-OHDA-induced apoptosis of MN9D cell. *J. Neurosci.* 2013; 123 (10): 705–710. <http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2013.795149>. PMID: 23590664
 33. Li F., Wang M., Zhu S., Li L., Xiong Y., Gao D. The potential neuroprotection mechanism of GDNF in the 6-OHDA-induced cellular models of Parkinson's Disease. *Cell Mol. Neurobiol.* 2013; 33 (7): 907–919. <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-013-9957-0>. PMID: 23846419
 34. Li L., Chen H., Chen F., Li F., Wang M., Wang L., Li Y., Gao D. Effects of glia cell line-derived neurotrophic factor on microRNA expression in a 6-hydroxydopamine-injured dopaminergic cell line. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2013; 120 (11): 1511–1523. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-013-1031-z>. PMID: 23771700
 35. Youdim M. Multi target neuroprotective and neurorestorative anti-Parkinson and anti-Alzheimer drugs ladostigil and m30 derived from rasagiline. *Exp. Neurobiol.* 2013; 22 (1): 1–10. <http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.1.1>. PMID: 23585716
 36. Xu S., Bi C., Choi R., Zhu K., Miernisha A., Dong T., Tsim K. Flavonoids induce the synthesis and secretion of neurotrophic factors in cultured rat astrocytes: a signaling response mediated by estrogen receptor. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013; 2013: 127075. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/127075>. PMID: 23878590
 37. Kotyuk E., Nemeth N., Halmi Z., Faludi G., Sasvari-Szekely M., Szekely A. Association between mood characteristics and polymorphisms of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with depression. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2013; 15 (2): 63–72. PMID: 23817357
 38. Myazaki H., Nagashima K., Okuma Y., Nomura Y. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor induced by transient forebrain ischemia in rats. *Brain Res.* 2001; 922 (2): 165–172. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03013-X). PMID: 11743946
 39. Ikeda T., Xia X.Y., Xia Y.X., Ikenoue T., Han B., Choi B.H. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia/hypoxia-induced brain injury in neonatal rats. *Acta Neuropathol.* 2000; 100 (2): 161–167. <http://dx.doi.org/10.1007/s004019900162>. PMID: 10963363
 40. Korsak K., Dolatshad N.F., Silva A.T., Saffrey M.J. Ageing of enteric neurons: oxidative stress, neurotrophic factors and antioxidant enzymes. *Chem. Cent. J.* 2012; 2 (6): 80. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-153X-6-80>. PMID: 22857398
 41. Thrassivoulou C., Soubeyre V., Ridha H., Giuliani D., Giaroni C., Michael G.J., Saffrey M.J., Cowen T. Reactive oxygen species, dietary restriction and neurotrophic factors in age-related loss of myenteric neurons. *Aging Cell.* 2006; 5 (3): 247–257. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00214.x>. PMID: 16842497
 42. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u krysi. [Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145. [In Russ.]
 43. Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 1985; 14 (3): 149–167. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7). PMID: 2864480
 44. Schallert T., Cenci M.A., Whishaw I.Q. Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3 (7): 574–579. PMID: 12094213
 45. Ross D.A., Glick S.D. Lateralized effects of bilateral frontal cortex lesions in rats. *Brain Res.* 1981; 210 (1–2): 379–382. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90913-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(81)90913-6). PMID: 7194718
 46. Sanches E.F., Arteni N.S., Scherer E.B., Kolling J., Nicola F., Willborn S., Wyse A.T., Netto C.A. Are the consequences of neonatal hypoxia-ischemia dependent on animals' sex and brain lateralization? *Brain Res.* 2013; 1507: 105–114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.02.040>. PMID: 23466455
 47. Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Neirofiziolicheskie mekhanizmy postreanimatsionnogo povrezhdeniya mozga. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Neurophysiological mechanisms of postresuscitative mechanisms of brain pathology. *General Reanimatology.*]. 2006; 2 (5–6): 101–110. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-101-110>. [In Russ.]
 48. Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V., Ostrova I.V. Postreanimatsionnye izmeneniya morfofunktsionalnogo sostoyaniya nervnykh kletok: znachenie v patogeneze entsefalopatii. *Obshchaya*

Original Investigations

30. Kofler J., Hattori K., Sawada M., DeVries A.C., Martin L.J., Hurn P.D., Traystman R.J. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2004; 136 (1): 33–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.12.024>. PMID: 15126043
31. Kosaka Y., Quillinan N., Bond C., Traystman R., Hurn P., Herson P. GPER1/GPR30 activation improves neuronal survival following global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in mice. *Transl. Stroke Res.* 2012; 3 (4): 500–507. <http://dx.doi.org/10.1007/s12975-012-0211-8>. PMID: 23483801
32. Deng G., Yonchek J.C., Quillinan N., Strnad F.A., Exo J., Herson P.S., Traystman R.J. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. *J. Neurosci. Methods*. 2014; 222: 34–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.015>. PMID: 24192226
33. Nikonenko A.G., Radenovic L., Andjus P.R., Skibo G.G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009; 292 (12): 1914–1921. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.20969>. PMID: 19943345
34. Quillinan N., Grewal H., Deng G., Shimizu K., Yonchek J.C., Strnad F., Traystman R.J., Herson P.S. Region-specific role for GluN2B-containing NMDA receptors in injury to Purkinje cells and CA1 neurons following global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 284: 555–565. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.033>. PMID: 25450957
35. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H.G., Jonas R.A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1408–1415. e1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.008>. PMID: 20434176
36. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>. PMID: 18308347
37. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (7): 796–808. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2399>. PMID: 21738161
38. Geocadin R.G., Koenig M.A., Jia X., Stevens R.D., Peberdy M.A. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (2): 487–506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.015>. PMID: 18514823
39. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-34>
40. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-91-96>
41. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью посттравматического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-28>
42. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 13–18. PMID: 26571801
43. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>
44. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.053>. PMID: 16890370
45. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-200402000-00023>. PMID: 14739808
46. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12150>. PMID: 23870489
47. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07626.x>. PMID: 21375602
48. Reanimatologiya. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–97. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-85-96>. [In Russ.]
49. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. [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.]
50. Kofler J., Hattori K., Sawada M., DeVries A.C., Martin L.J., Hurn P.D., Traystman R.J. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2004; 136 (1): 33–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.12.024>. PMID: 15126043
51. Kosaka Y., Quillinan N., Bond C., Traystman R., Hurn P., Herson P. GPER1/GPR30 activation improves neuronal survival following global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in mice. *Transl. Stroke Res.* 2012; 3 (4): 500–507. <http://dx.doi.org/10.1007/s12975-012-0211-8>. PMID: 23483801
52. Deng G., Yonchek J.C., Quillinan N., Strnad F.A., Exo J., Herson P.S., Traystman R.J. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. *J. Neurosci. Methods*. 2014; 222: 34–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.015>. PMID: 24192226
53. Nikonenko A.G., Radenovic L., Andjus P.R., Skibo G.G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009; 292 (12): 1914–1921. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.20969>. PMID: 19943345
54. Quillinan N., Grewal H., Deng G., Shimizu K., Yonchek J.C., Strnad F., Traystman R.J., Herson P.S. Region-specific role for GluN2B-containing NMDA receptors in injury to Purkinje cells and CA1 neurons following global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 284: 555–565. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.033>. PMID: 25450957
55. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H.G., Jonas R.A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1408–1415. e1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.008>. PMID: 20434176
56. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>. PMID: 18308347
57. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (7): 796–808. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2399>. PMID: 21738161
58. Geocadin R.G., Koenig M.A., Jia X., Stevens R.D., Peberdy M.A. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (2): 487–506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.015>. PMID: 18514823
59. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-34>. [In Russ.]
60. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-91-96>. [In Russ.]
61. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью посттравматического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-28>. [In Russ.]
62. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 13–18. PMID: 26571801
63. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>. [In Russ.]
64. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.053>. [In Russ.]
65. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. <http://dx.doi.org/10.1097/00005542-200402000-00023>. [In Russ.]
66. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12150>. [In Russ.]
67. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07626.x>. [In Russ.]
68. Reanimatologiya. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.]
69. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]
70. Kofler J., Hattori K., Sawada M., DeVries A.C., Martin L.J., Hurn P.D., Traystman R.J. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2004; 136 (1): 33–44. [In Russ.]
71. Kosaka Y., Quillinan N., Bond C., Traystman R., Hurn P., Herson P. GPER1/GPR30 activation improves neuronal survival following global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in mice. *Transl. Stroke Res.* 2012; 3 (4): 500–507. [In Russ.]
72. Deng G., Yonchek J.C., Quillinan N., Strnad F.A., Exo J., Herson P.S., Traystman R.J. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. *J. Neurosci. Methods*. 2014; 222: 34–41. [In Russ.]
73. Nikonenko A.G., Radenovic L., Andjus P.R., Skibo G.G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009; 292 (12): 1914–1921. [In Russ.]
74. Quillinan N., Grewal H., Deng G., Shimizu K., Yonchek J.C., Strnad F., Traystman R.J., Herson P.S. Region-specific role for GluN2B-containing NMDA receptors in injury to Purkinje cells and CA1 neurons following global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 284: 555–565. [In Russ.]
75. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H.G., Jonas R.A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1408–1415. e1–3. [In Russ.]
76. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. [In Russ.]
77. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (7): 796–808. [In Russ.]
78. Geocadin R.G., Koenig M.A., Jia X., Stevens R.D., Peberdy M.A. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (2): 487–506. [In Russ.]
79. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39. [In Russ.]
80. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96. [In Russ.]
81. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью посттравматического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.]
82. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 13–18. [In Russ.]
83. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. [In Russ.]
84. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. [In Russ.]
85. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. [In Russ.]
86. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. [In Russ.]
87. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. [In Russ.]
88. Reanimatologiya. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.]
89. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]
90. Kofler J., Hattori K., Sawada M., DeVries A.C., Martin L.J., Hurn P.D., Traystman R.J. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2004; 136 (1): 33–44. [In Russ.]
91. Kosaka Y., Quillinan N., Bond C., Traystman R., Hurn P., Herson P. GPER1/GPR30 activation improves neuronal survival following global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in mice. *Transl. Stroke Res.* 2012; 3 (4): 500–507. [In Russ.]
92. Deng G., Yonchek J.C., Quillinan N., Strnad F.A., Exo J., Herson P.S., Traystman R.J. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. *J. Neurosci. Methods*. 2014; 222: 34–41. [In Russ.]
93. Nikonenko A.G., Radenovic L., Andjus P.R., Skibo G.G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009; 292 (12): 1914–1921. [In Russ.]
94. Quillinan N., Grewal H., Deng G., Shimizu K., Yonchek J.C., Strnad F., Traystman R.J., Herson P.S. Region-specific role for GluN2B-containing NMDA receptors in injury to Purkinje cells and CA1 neurons following global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 284: 555–565. [In Russ.]
95. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H.G., Jonas R.A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1408–1415. e1–3. [In Russ.]
96. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. [In Russ.]
97. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (7): 796–808. [In Russ.]
98. Geocadin R.G., Koenig M.A., Jia X., Stevens R.D., Peberdy M.A. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (2): 487–506. [In Russ.]
99. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39. [In Russ.]
100. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96. [In Russ.]
101. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью посттравматического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.]
102. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 13–18. [In Russ.]
103. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. [In Russ.]
104. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. [In Russ.]
105. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. [In Russ.]
106. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. [In Russ.]
107. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. [In Russ.]
108. Reanimatologiya. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.]
109. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]
110. Kofler J., Hattori K., Sawada M., DeVries A.C., Martin L.J., Hurn P.D., Traystman R.J. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2004; 136 (1): 33–44. [In Russ.]
111. Kosaka Y., Quillinan N., Bond C., Traystman R., Hurn P., Herson P. GPER1/GPR30 activation improves neuronal survival following global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in mice. *Transl. Stroke Res.* 2012; 3 (4): 500–507. [In Russ.]
112. Deng G., Yonchek J.C., Quillinan N., Strnad F.A., Exo J., Herson P.S., Traystman R.J. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. *J. Neurosci. Methods*. 2014; 222: 34–41. [In Russ.]
113. Nikonenko A.G., Radenovic L., Andjus P.R., Skibo G.G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009; 292 (12): 1914–1921. [In Russ.]
114. Quillinan N., Grewal H., Deng G., Shimizu K., Yonchek J.C., Strnad F., Traystman R.J., Herson P.S. Region-specific role for GluN2B-containing NMDA receptors in injury to Purkinje cells and CA1 neurons following global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 284: 555–565. [In Russ.]
115. Ishibashi N., Iwata Y., Okamura T., Zurakowski D., Lidov H.G., Jonas R.A. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140 (6): 1408–1415. e1–3. [In Russ.]
116. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. [In Russ.]
117. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011; 17 (7): 796–808. [In Russ.]
118. Geocadin R.G., Koenig M.A., Jia X., Stevens R.D., Peberdy M.A. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol. Clin.* 2008; 26 (2): 487–506. [In Russ.]
119. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39. [In Russ.]
120. Острова И.В., Мороз В.В., Аврущенко М.Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96. [In Russ.]
121. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью посттравматического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.]
122. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2015; 59 (2): 13–18. [In Russ.]
123. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. [In Russ.]
124. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. [In Russ.]
125. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. [In Russ.]
126. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. [In Russ.]
127. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. [In Russ.]
128. Reanimatologiya. [Postresuscitative changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.]
129. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]
130. Kofler J., Hatt

48. Aguiar A.S.Jr., Stragier E., da Luz Scheffer D., Remor A.P., Oliveira P.A., Prediger R.D., Latini A., Raisman-Vozari R., Mongeau R., Lanfumey L. Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxiodepressive behavior of mice. *Neuroscience*. 2014; 271: 56–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.027>. PMID: 24780767

Поступила 29.12.15

General Reanimatology]. 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>. [In Russ.]

44. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Neuroscience*. 2006; 142 (2): 381–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.053>. PMID: 16890370
45. Yuan H.B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of Purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*. 2004; 100 (2): 331–337. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200402000-00023>. PMID: 14739808
46. Wang L., Deng Q., Wu X., Yu J., Yang X., Zhong Y. Upregulation of glutamate-aspartate transporter by glial cell line-derived neurotrophic factor ameliorates cell apoptosis in neural retina in streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (12): 945–953. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12150>. PMID: 23870489
47. Lau Y.S., Patki G., Das-Panja K., Le W.D., Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33 (7): 1264–1274. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07626.x>. PMID: 21375602
48. Aguiar A.S.Jr., Stragier E., da Luz Scheffer D., Remor A.P., Oliveira P.A., Prediger R.D., Latini A., Raisman-Vozari R., Mongeau R., Lanfumey L. Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxiodepressive behavior of mice. *Neuroscience*. 2014; 271: 56–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.027>. PMID: 24780767

Submitted 29.12.15

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

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВЕНОСНЫХ МИКРОСОСУДАХ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г. А. Бояринов¹, А. В. Дерюгина², Р. Р. Зайцев¹, Л. В. Бояринова¹, Е. И. Яковлева¹,
О. Д. Соловьева¹, В. О. Никольский², М. В. Галкина¹, А. А. Мартусевич²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Morphological Changes in Myocardial Blood Microvessels in Experimental Craniocerebral Injury

G. A. Boyarinov¹, A. V. Deryugina², R. R. Zaytsev¹, L. V. Boyarionova¹, E. I. Yakovleva¹,
O. D. Soloveva¹, V. O. Nikolskiy², M. V. Galkina¹, A. A. Martusevich²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy,
10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, GSP-470, 603950, Russia

² Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod,
23, Gagarin av., Nizhny Novgorod, GSP-20, 603950, Russia

Цель: оценить структурные изменения капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистые нарушения в миокарде крыс, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ).

Материал и методы. На 18 белых нелинейных крысах-самках моделировали ЧМТ. Через 3, 7 и 12 суток после травмы на фоне внутривенного введения тиопентала натрия осуществляли декапитацию крыс, производили срединную торакотомию и извлекали сердце. Ткань миокарда левого желудочка исследовали с помощью светового и электронного микроскопа.

Результаты исследования показали, что у крыс, перенесших ЧМТ, в миокарде формируются изменения стенки микрососудов, которые проявляются в нарушении ее проницаемости, перицеллюлярном отеке, образовании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке, истончении и деформации поверхности эндотелиальных клеток, вакуализации и выбухании фрагментов цитоплазмы. Внутрисосудистые изменения проявляются образованием гиалиновых тромбов, микроагрегатов и сгустков, в обнаружении в просвете сосудов мембранных структур, пузырей и даже полного отсутствия циркуляции в части капилляров (феномен по-reflow). Нарушения за пределами сосудистой стенки проявляются в формировании диапедезных кровоизлияний и развитии выраженного периваскулярного отека. Повреждения микрососудов и, особенно, микрорельефа люминальной поверхности эндотелиоцитов являются значимыми факторами активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Заключение. Терапия травматической болезни должна быть направлена на своевременную коррекцию патогенетических факторов, вызывающих перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, а также эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; повреждения капилляров; артериол и венул миокарда

Aim of the research is to evaluate the structure changes of the capillaries, arterioles, venules and intra- and extravascular alterations in myocardium of rats after traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. Experiments were performed in 18 white male non-inbred rats. Midline thoracotomy was performed, and the heart excised under intraperitoneal anesthesia (sodium thiopental) on 3, 7 and 12 days after TBI. Myocardial tissue of the left ventricle was examined under light and electron microscopy.

Адрес для корреспонденции:

Геннадий Бояринов
E-mail: boyarin46@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Gennady Boyarinov
E-mail: boyarin46@mail.ru

The results showed that following brain trauma there were changes of microvascular wall characterized by alterations of permeability, paracellular oedema, outgrowths of vessel endothelium, swelling, edema, and thinning of endothelial cells, intussusceptions, vacuolization of cytoplasm with fragmentation within the myocardium of the rats with TBI. Intravascular changes were manifested by the formation of hyaline thrombi, microaggregates and sludge of red blood cells in the lumen, altered vascular membrane structures, bubbles or even complete absence of circulation in capillaries (no-reflow). Alterations outside of the vascular wall were manifested by the formation of diapedetic hemorrhage and development of a strongly pronounced perivascular edema. The injury of microvessels and the microrelief of the luminal surface of endothelial cells appeared to be important factors of activation of vascular-platelet mechanism of hemostasis.

Conclusion. Treatment of traumatic disease should consider the need in timely correction of non-specific alterations associated with TBI to optimize the restructuring of cytoskeleton of endothelial cells, abrogate endothelial dysfunction and prevent microcirculatory complications.

Key words: *traumatic brain injury; injury of myocardium capillaries; arterioles and venules*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-20-29

Введение

Известно, что острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) характеризуется активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [1], главным образом в системе микроциркуляции [2–4]. Все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в поддержании гемостазиологического гомеостаза и взаимосвязей системы регуляции агрегатного состояния крови с другими функциональными системами организма, однако сосудистый эндотелий при этом заслуживает особого внимания [1, 2, 5, 6]. В исследованиях, посвященных процессу свертывания крови при ЧМТ, представлена в основном характеристика поврежденного эндотелия в очаге поражения мозга. Принимая во внимание тот факт, что повреждение эндотелия при критических состояниях носит неспецифический характер [1, 4–8], то логично предположить, что аналогичные нарушения эндотелиоцитов могут формироваться при травме головного мозга и в микроциркуляторном русле других органов. Накоплено много данных о том, что плазмолемма эндотелиальных клеток не является постоянной и под влиянием различных факторов может изменять свой люминальный рельеф. Факторами, индуцирующими изменения микро рельефа люминальной поверхности эндотелиоцита, могут служить внутрисосудистые расстройства микроциркуляции, гипоксия, избыточное накопление активных форм кислорода [6, 9, 10]. При этом на эндотелии появляется большое количество неровностей в виде микровозвышений и бухтообразных углублений, вакуализация и пузыреобразование, а также цитоплазматические выросты и складки. Такая перестройка цитоскелета эндотелиальных клеток является значимым фактором активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза [1, 2, 4, 9, 11]. Для подтверждения формирования нарушений кровеносных микрососудов вне зоны первичного повреждения мы провели свето- и электронномикроскопическое ис-

Introduction

It is well-known that acute period of traumatic brain injury (TBI) is characterized by activation of platelet-vascular hemostasis [1]. This activation occurs mainly in microcirculation and plays an important role in the hemostasis [2–4]. It is known that all the components of the vascular wall (endothelium, sub-endothelium, middle and outer shell) are regulated by hemostasis and coordination of the aggregate state of the blood with other functional systems. Therefore, the vascular endothelium deserves special attention [1, 2, 5, 6]. To date, only limited number of studies of blood coagulation in traumatic brain injury (TBI) described the damage of brain vascular endothelium. Because the damage of the vascular endothelium in critical conditions is non-specific [1, 4–8], similar alterations of the vascular wall can be formed within the microvasculature of other organs. Currently a various data regarding the impermanence of the plasma membrane and its sensitivity to different factors demonstrate the changes of luminal relief. Factors inducing changes of microrelief of the luminal surface of endothelium may cause intravascular disorders of microcirculation, hypoxia and excessive accumulation of reactive oxygen species [6, 9, 10]. These events result in vacuolization, cytoplasmic protuberances and folds. These rearrangements of the cytoskeleton of endothelial cells significantly contribute to the activation of vascular-platelet mechanism of hemostasis [1, 2, 4, 9, 11]. To support this thesis, we investigated the components of the wall and the contents of the vascular lumen of left ventricular myocardium in rats after the traumatic brain injury by light microscopy and ultrastructural studies.

Materials and Methods

An experimental study was performed on 18 white male rats of 180–200 g body mass. The study was performed in accordance with the normative documents «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» and the requirements of the Order

следование компонентов стенки и содержимого просвета капилляров, артериол и венул миокарда левого желудочка у крыс, перенесших ЧМТ.

Цель исследования — оценить структурные изменения капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистые нарушения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 18 белых нелинейных крысах-самках, массой 180–200 г. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы [12]. На 3-и, 7-е и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс, производили срединную торакотомию и извлекали сердце (по 6 животных в указанные временные интервалы). Для проведения исследований на светооптическом уровне сразу же после секции материал помещали в 10% забуференный раствор нейтрального формалина. Фиксация материала продолжалась 72–96 часов, затем после обезвоживания кусочки ткани миокарда левого желудочка заключали в парафин. Для обзорного просмотра производили окрашивание срезов, приготовленных на санном микротоме MC-2 (Украина), гематоксилин-эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование готовых препаратов проводили с помощью микровизора Vizo 101 (ЛОМО, С-Петербург). Для проведения исследований с помощью электронного микроскопа ткань миокарда левого желудочка помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения гемокapилляров.

Результаты и обсуждение

Светомикроскопическое исследование миокарда левого желудочка через 3 суток после нанесения ЧМТ показало, что большая часть капилляров была расширена. Определялись диapedезные кровоизлияния и выраженный перицеллюлярный отек (рис. 1, *a*). При осмотре артериол также отмечался выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия, в просвете 10% артериол выявлялись гиалиновые тромбы (рис. 1, *b*). В венах также оп-

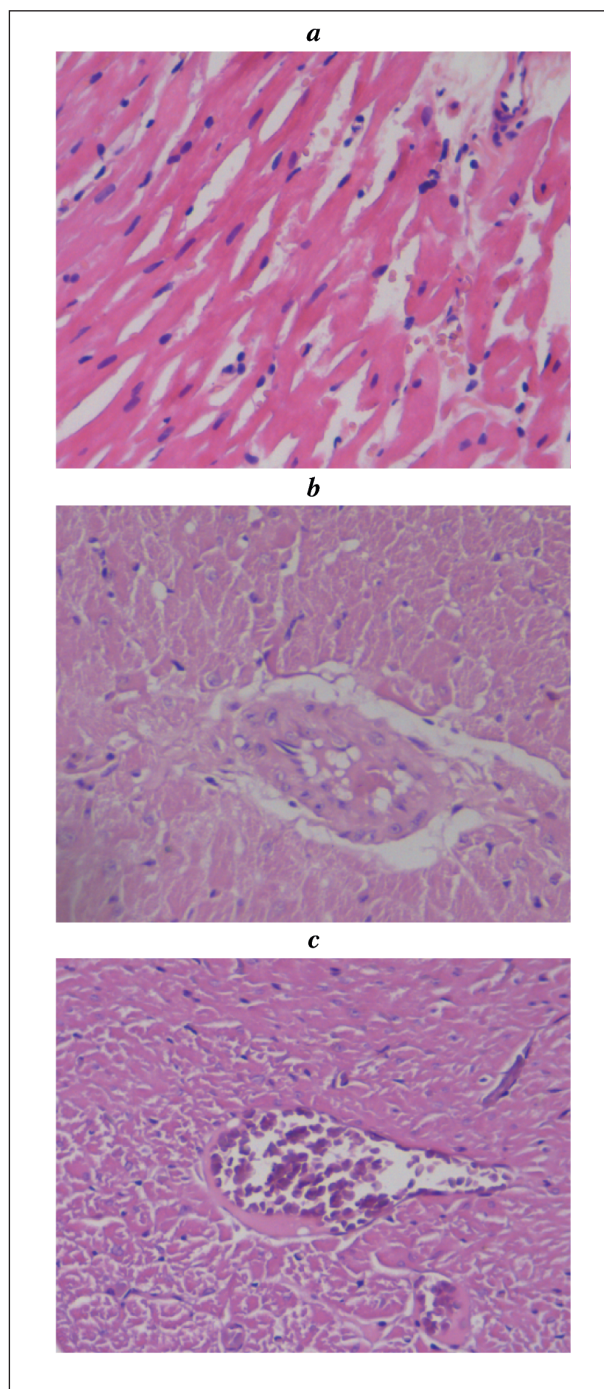


Рис. 1. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 3-и сутки посттравматического периода.

Fig. 1. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 3rd day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, b, c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a, b, c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

of the Russian Ministry of Health, number 267, from 19.06.03 «On approval of the rules of a good laboratory practice in the Russian Federation». Anesthetized animals were fixed on the plate. TBI was modeled by applying free falls (height — 80 cm, weight — 100 g) on parietal-occipital region of the head [5]. At 3, 7 and 12 days after TBI the decapitation of rats was performed under the intraperitoneal anesthesia with thiopental sodium (100 mg/kg), the heart was excised by median thora-

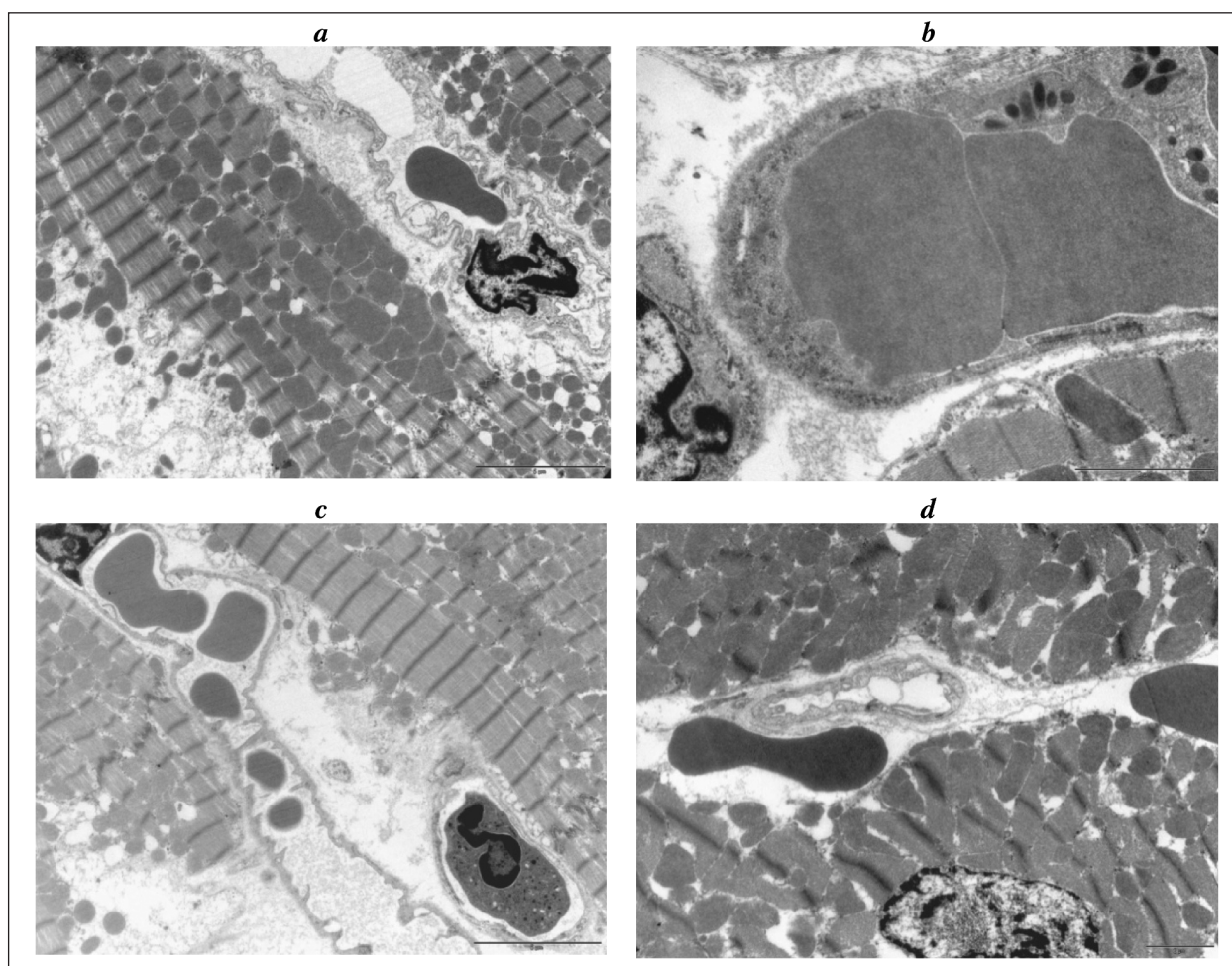


Рис. 2. Гемокапилляры миокарда левого желудочка на 3-и сутки посттравматического периода.

Fig. 2. The blood capillaries of the left ventricular myocardium on 3rd day post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, c* – $\times 4400$; *b* – $\times 22000$; *d* – $\times 5600$.

Примечание: Увеличение: *a, c* – $\times 4400$; *b* – $\times 22000$; *d* – $\times 5600$.

ределялся выраженный отек эндотелия, в просвете часто встречались агрегаты эритроцитов, свободно лежащие эритроциты и пристеночно расположенные гиалиновоподобные массы (рис. 1, *c*).

Электронномикроскопическое исследование гемокапилляров миокарда левого желудочка показало, что на 3-и сутки посттравматического периода эндотелий в ряде капилляров был набухший, местами отечный, выявлялась вакуолизация цитоплазмы (рис. 2, *a*). В некоторых случаях наблюдался выход эритроцитов за пределы сосудистого русла, вероятно, диапедезного характера (рис. 2, *d*). В просвете ряда микрососудов обнаруживались мембранные структуры, пузыри (рис. 2, *a, d*), тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (рис. 2, *b*), микроагрегаты эритроцитов, нейтрофилы (рис. 2, *b*). Наличие мембранных структур, пузырей и микротромбов затрудняло микроциркуляцию. В 20% случаев просветы капилляров не содержали осмиофильный материал, что указывало на отсутствие циркуляции в этих микрососудах (феномен no-reflow).

cotomy ($n=6$, each experiment). After the section the samples of heart tissue were placed into 10-percent buffered aqueous solution of neutral formalin. Total fixation lasted for 72–96 hours, then after dehydration the pieces of myocardium tissue excised from the left ventricle were embedded in paraffin. Sections were prepared with the aid of a sledge microtome MS-2 (Ukraine) and stained with hematoxylin-eosin. Slice thickness was 7 microns. Viewing and photographing of preparations were carried out by «Microvizor Vizo 101» (Lomo, St. Petersburg). For the electron microscopy the myocardium tissue of the left ventricle was placed in a 2.5% solution of glutaraldehyde followed by final fixation with 1% osmium acid solution, dehydration in alcohols, and embedding in a mixture of epoxy resins (Araldite and Epon 812). Ultrathin sections were prepared on ultramicrotome «Leica Microsystems» (Austria) observed by electron microscopy («Morgagni 268D», FEI, USA, «FEI»), photographed with a video camera «Mega View III» and studied for structural changes of the hemocapillars.

Results and Discussion

A lot of capillaries were dilated in the microvasculature of the myocardium of the left ventricle of

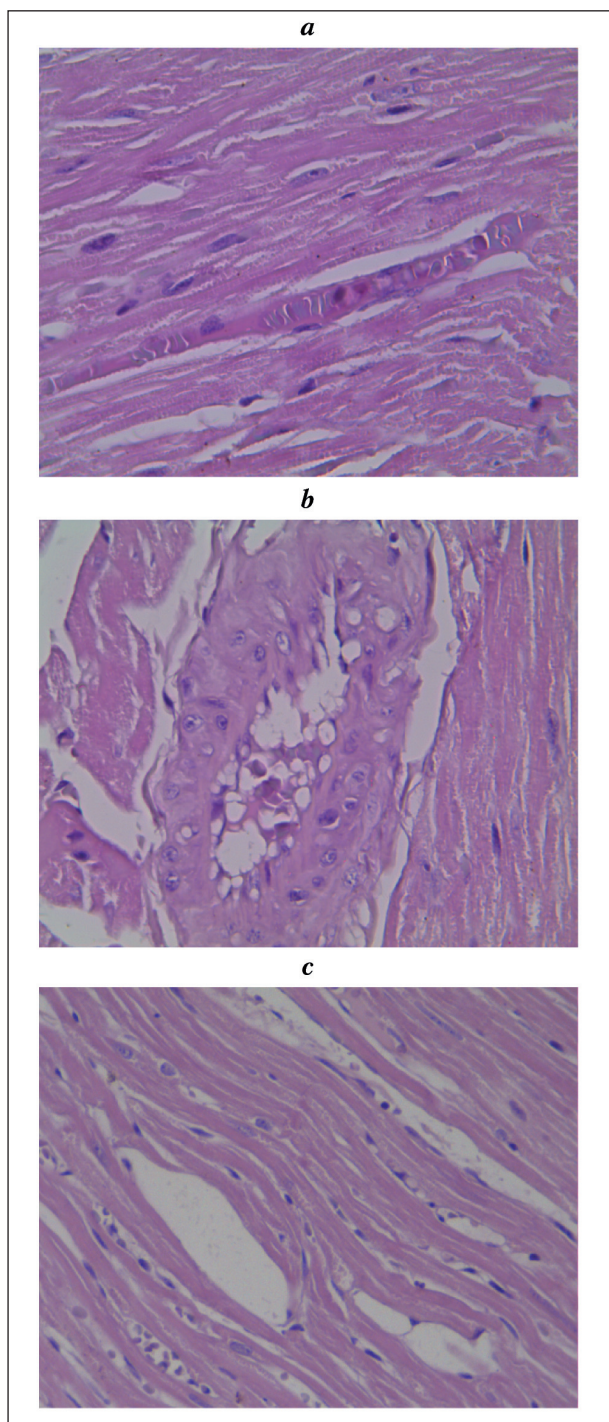


Рис. 3. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 3. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 7th day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a* — ocular $\times 7$, lens $\times 40$; *b, c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a* — ок. $\times 7$, об. $\times 40$; *b, c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

На 7-е сутки после травмы при изучении микропрепаратов миокарда с помощью светового микроскопа в части капилляров определялись эритроцитарные сладжи. Отмечался выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия

rats on day 3 after the injury. Diapedesis hemorrhages and intensity of paracellular edema were determined (Fig. 1, *a*). Paravascular edema and swelling of the endothelium were marked in the arteriole, hyaline clots were revealed in the lumen of 10% arterioles (Fig. 1, *b*).

The expression of endothelial edema was determined in venules. Units of red blood cells, unconfined red blood cells and parietally located gialine-like mass were observed frequently in the veins (Fig. 1, *c*).

Electron microscopic study of hemocapillars of the myocardium of the left ventricle showed that the endothelium of some capillaries was swollen, and vacuolization of the cytoplasm was identified on day 3 post-trauma (Fig. 2, *a*). The exit of erythrocytes outside the vascular bed, probably by diapedesis was observed in some cases (Fig. 2, *d*). Membrane structures, bubbles (Fig. 2, *a, d*), clots of red blood cells and platelets (Fig. 2, *b*), microaggregates of erythrocytes, reticulocytes, neutrophils (Fig. 2, *b*) were found in the lumen of some capillaries. The presence of membrane structures, blood clots contributed the difficulty of the microcirculation. Osmophilic material didnot contain in 20% of the lumens of capillaries that indicates a lack of circulation in the microvasculature (no-reflow).

The sludge of red blood cells was determined in a portion of capillaries on day 7 after the trauma. Strong paravascular edema and swelling of the endothelium were observed (Fig. 3, *a*). Strongly expressed paravascular edema and moderate edema of the endothelium were detected in arterioles, units of red blood cells were accumulated within the lumen of most of the arterioles (Fig. 3, *b*). Freely lying red blood cells were detected in the lumen of some venules, blood cells were absent in most other venules. Strongly expressed paracellular and paravascular edema were defined everywhere (Fig. 3, *c*).

The damage of hemocapillars of left ventricular myocardium was increased on 7th day after the injury at the luminal surface of endothelial cells, along with swelling, edema or thinning of the cells; micro-outgrowths, and vacuolation of the cytoplasm with scaffold fragmentation were also observed (Fig. 4, *a*). These patterns were markers of alterations of rheological properties of blood capable to promote aggregation and thrombosis of blood. Erythrocyte aggregation, altered membrane structure, reduced osmiophilic amorphous material were commonly observed within the capillaries (Fig. 4, *b*), whereas the stasis of platelets were found in a few cases (Fig. 4, *c*). The number of vessels with no osmiophil amorphous material and blood cells (no-reflow) were slightly decreased compared to day 3 after the injury (Fig. 4, *d*).

Moderate edema of myocardial capillaries was observed in the left ventricle on day 12 post-trauma, erythrocytes were freely localized in the lumen

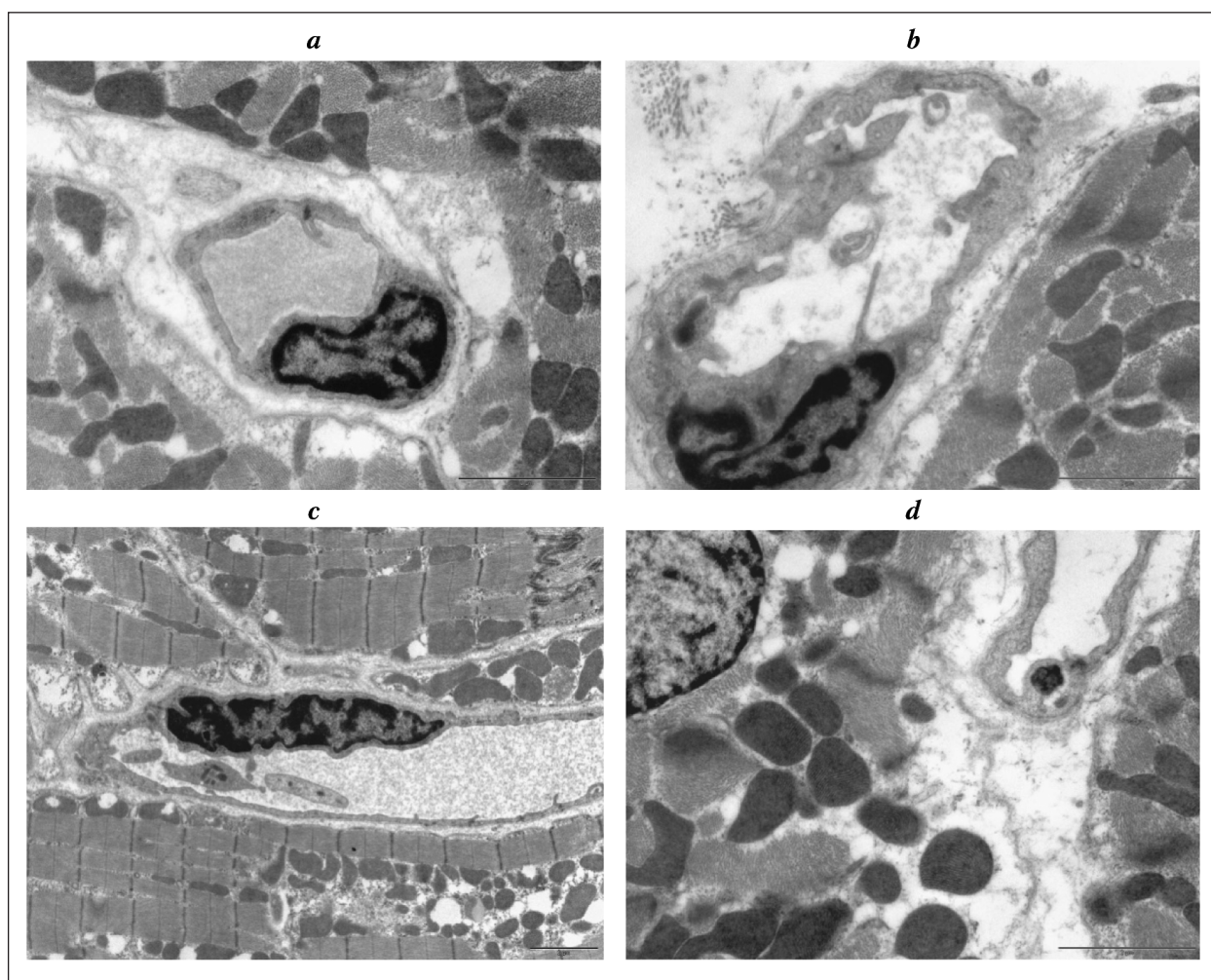


Рис. 4. Гемокапилляры миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 4. The blood capillaries of the left ventricular myocardium on 7th day post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, b, d* – $\times 11000$, *c* – $\times 5600$.

Примечание: Увеличение: *a, b, d* – $\times 11000$, *c* – $\times 5600$.

(рис. 3, *a*). В артериолах выявлялся также сильно выраженный периваскулярный отек и умеренно выраженный отек эндотелия, в просвете большинства артериол определялись агрегаты эритроцитов (рис. 3, *b*). В просвете некоторых венул выявлялись свободно лежащие эритроциты, однако в большинстве венул отсутствовали форменные элементы крови. Повсеместно определялся выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек (рис. 3, *c*).

На 7-е сутки после травмы при электронномикроскопическом исследовании повреждения гемокапилляров миокарда левого желудочка оказались более выраженными: на люминальной поверхности эндотелиоцитов, наряду с набуханием, отеком, истончением и деформацией поверхности клеток, появились микровыросты, вакуализация и выбухание фрагментов цитоплазмы (рис. 4, *a*). Выявленные нарушения явились причиной расстройств реологических свойств крови и способствовали агрегации, сладжированию формен-

(Fig. 5, *a*). Blood cells were detected in most arteriolar lumen, mild swelling of endothelial and moderate paravascular edema were determined (Fig. 5, *b*). Not attached blood cells were determined in the lumen of the most venules too, and mild paravascular edema and swelling of the endothelium were observed (Fig. 5, *c*).

On day 12 of post-traumatic period the electron-microscopic examination showed a gradual restoration of the structure of the microvasculature compared to the previous stages of the research.

On the evaluation of the structure of the microvasculature of the left ventricle of myocardium, on days 3 and 7 post-trauma the changes in capillaries, arterioles and venules and intra- and extravascular alterations were observed. Changes of the vascular walls included enhanced permeability, paracellular edema, formation of endothelial outgrowths into the lumen of the vessel, swelling, edema, or thinning of endothelial cells, intussusceptions, vacuolization of cytoplasm with fragmenta-

ных элементов крови и тромбообразованию. В части капилляров определялись агрегация эритроцитов, мембранные структуры, снижение содержания аморфного осмиофильного материала (рис. 4, *b*), в единичных случаях обнаруживался стаз тромбоцитов (рис. 4, *c*). Число сосудов, не содержавших осмиофильного аморфного материала и форменных элементов крови (феномен *no-reflow*), несколько уменьшилось по отношению к 3-им суткам (рис. 4, *d*).

На 12-е сутки посттравматического периода с помощью световой микроскопии в миокарде левого желудочка определялся умеренный отек эндотелия капилляров, в их просвете свободно лежали эритроциты (рис. 5, *a*). В большинстве артериол в просвете выявлялись также свободно лежащие форменные элементы крови, отмечался слабо выраженный отек эндотелия и умеренно выраженный периваскулярный отек (рис. 5, *b*). В просвете большинства венул также определялись свободно лежащие форменные элементы крови, отмечался умеренно выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия (рис. 5, *c*).

При электронномикроскопическом исследовании на 12-е сутки посттравматического периода по сравнению с предшествующими этапами исследования наблюдалось постепенное восстановление структуры эндотелиоцитов.

Оценивая структуру микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка, можно заключить, что на 3-и и 7-е сутки посттравматического периода определяются выраженные изменения как самих сосудов (капилляров, артериол и венул), так и внутри- и внесосудистые нарушения. Изменения сосудистой стенки проявляются в нарушении ее проницаемости, перичеллюлярном отеке, формировании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке, истончении и деформации поверхности эндотелиальных клеток, вакуализации и выбухании фрагментов цитоплазмы. Внутрисосудистые изменения проявляются образованием гиалиновых тромбов, микроагрегатов и сгустков клеток крови, в обнаружении в просвете сосудов мембранных структур, пузырей и даже полного отсутствия циркуляции в части капилляров (феномен *no-reflow*). Нарушения за пределами сосудистой стенки, связанные с изменением ее проницаемости, проявляются в формировании диapedезных кровоизлияний и развитии выраженного периваскулярного отека. Формирующиеся структурные повреждения микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка у крыс, перенесших ЧМТ, усиливают нарушения реологических свойств крови и способствуют адгезии, агрегации, сладжированию форменных элементов крови и тромбообразованию.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в процессе развития травма-

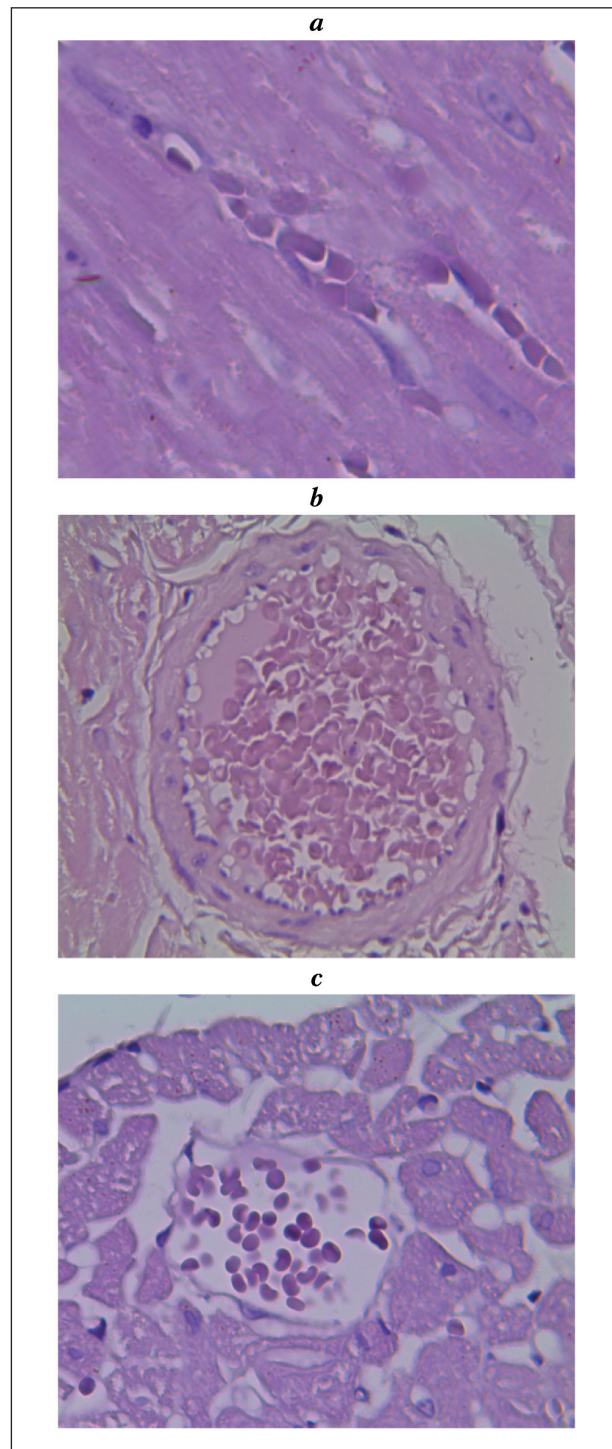


Рис. 5. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 5. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 7th day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a* — ocular $\times 7$, lens $\times 40$; *b*, *c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a* — ок. $\times 7$, об. $\times 40$; *b*, *c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

tion. Intravascular changes included accumulation of hyaline thrombi, microaggregates and sludges composed of blood cells, various membrane structures, bubbles and even the complete absence of circulation

тической болезни локальное повреждение мозга вызывает перестройку архитектоники микроциркуляторного русла не только в области повреждения головного мозга [1, 13], но и в микрососудах сердца. Сопровождающие ЧМТ гипоперфузия кровообращения, гипоксия, ацидоз [14–18], повышенное образование свободных радикалов и эндотоксемия [1, 19, 20] приводят к изменению компонентов стеки капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистым нарушениям в миокарде. Перечисленные выше факторы, а также, формирующиеся после ЧМТ, нарушения реологических свойств крови [1, 4, 21] вызывают активацию эндотелиоцитов. Стимулированные эндотелиальные клетки проявляют прокоагулянтные свойства, и вследствие этого происходит потребление тромбоцитов, т.е. активируется сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Выявленные внутрисосудистые изменения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, адгезия и агрегация форменных элементов крови могут указывать на снижение продукции эндотелием оксида азота — мощного антиагреганта. Уменьшение синтеза оксида азота может быть обусловлено как повреждением самих эндотелиоцитов, так и развивающейся в посттравматическом периоде гипоперфузией крови [13–17], ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [4, 22]. Снижение генерации оксида азота приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем эндотелия [10, 11], что, в свою очередь, усугубляет повреждения сосудов и активирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Поэтому системное повреждение микрососудов и неспецифическая активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в раннем посттравматическом периоде являются важными патогенетическими факторами формирования полиорганной недостаточности при травматической болезни. По данным литературы, повреждение эндотелия приводит к развитию системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации, водно-электролитных нарушений, полиорганной недостаточности, гемостазиологических синдромов [8, 23–25]. Поэтому актуальной задачей лечения травматической болезни является своевременная коррекция сопровождающих ЧМТ неспецифических факторов, вызывающих перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток и активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а также эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции.

Заключение

Расстройства физиологических функций организма при травме головного мозга носят чрезвычайно разнообразный характер и протекают в рамках динамического стереотипа, названного болезнью поврежденного мозга. Воздействие механической энергии при ЧМТ приводит к первичным

in capillaries (no reflow). Alterations localized outside of the vessel wall were associated with changes in permeability, manifested in the formation of hemorrhages via diapedesis and significant perivascular edema. Therefore, increased structural damage of the microvasculature of the myocardium of the left ventricle in rats undergoing TBI led to multiple alterations of blood rheological patterns and contributed to aggregation, sludges and thrombosis of blood cells.

Conclusion

Results of the experimental studies demonstrate that localized brain damage causes the reorganization of the architectonics of the microvasculature not only in the area of brain damage [1, 13], but also in the myocardium.

Accompanying concomitant head injury, the hypoperfusion and hypoxia [14–18] that is related to increasing free radicals level and endotoxemia [1, 19, 20] lead to the changes of components of vascular wall in capillaries, arterioles and venules. The latter changes result in intra- and extravascular myocardial disorders. These factors, as well as hemorheology alterations after the TBI [1, 4, 21], are considered as a result of activation of endothelial cells. Procoagulant patterns appearing in stimulated endothelial cells activate the consumption of platelets during of the vascular-platelet hemostasis. Changes in rat myocardium, adhesion and aggregation of blood cells may demonstrate a consequence of a decreased synthesis of endothelial relaxing factor - nitric oxide (NO). Decreasing the NO production can be caused by the damage of the endotheliocytes or blood hypoperfusion in posttraumatic period [13–17] because generation of this substance is associated with a stressful pressure on endothelium during blood flow [4, 22]. Reducing the NO generation leads to imbalance of pro- and antioxidant systems of the endothelium [10, 11], which exacerbates the damage of blood vessels and activates the vascular-platelet hemostasis. Therefore, systemic microvessels damage and non-specific activation of vascular-platelet hemostasis in early posttraumatic period represents an important pathogenic mechanism of multiple organ failure, complicating the course of traumatic disease.

According to published data, generalized damage of the endothelium leads to the development of systemic inflammatory responses, endogenous intoxication, fluid and electrolyte disorders, multiple organ dysfunction, hemostatic syndromes [8, 23–25]. Therefore, to solve the problem of treatment of traumatic disease it is necessary to in-time correct the pathogenic mechanisms associated with TBI causing, the restructuring of the cytoskeleton of endothelial cells, activation of vascular-platelet

структурно-функциональным повреждениям головного мозга, которые, в свою очередь, запускают целый каскад вторичных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях. Эти реакции вовлекают в патогенез травматической болезни не только первично поврежденные, но и изначально интактные структуры и, вследствие этого, развивается дисфункция основных функциональных систем, участвующих в поддержании гомеостаза. Несмотря на значительную роль микрососудов в системе гемостаза и жизнеобеспечении клеток органов, до настоящего времени при ЧМТ в литературе представлена характеристика нарушений их архитектоники в основном в области головного мозга и недостаточно уделено внимание повреждению сосудов микроциркуляторного русла вне очага поражения. Поэтому изучение патофизиологических аспектов системного повреждения микрососудов при ЧМТ является важной проблемой, стоящей перед исследователями травматической болезни.

Полученные результаты морфологического исследования компонентов стенки и содержимого просвета капилляров, артериол и венул миокарда у крыс, перенесших ЧМТ, и анализ литературных данных позволяют сделать следующее заключение. В процессе развития травматической болезни, возникающие в ответ на локальную механическую травму головного мозга, вторичные факторы повреждения (гипоциркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз, повышенное образование свободных радикалов, эндотоксемия и др.) вызывают перестройку архитектоники микроциркуляторного русла не только в области головного мозга, но и в микрососудах сердца. Образующиеся изменения, особенно микрорельефа люминальной поверхности эндотелиоцитов, являются структурной причиной нарушения реологических свойств крови, способствуют адгезии, агрегации, сладжированию форменных элементов крови и тромбообразованию. Перестройка цитоскелета эндотелиальных клеток снижает антитромбогенный потенциал сосудистой стенки и стимулирует тромбоциты, что приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Поскольку эти нарушения микроциркуляции носят неспецифический характер, то в течение травматической болезни они формируются не только в головном мозге, сердце, но в других органах, т. е. после ЧМТ возникает системное по-

hemostasis, endothelial dysfunction and microcirculation disturbances.

There are various alterations of physiological functions after the brain trauma. They are associated with dynamic stereotype and named as disease of injured brain. In brain trauma the mechanic influence leads to injury of primary structures and functional consequences with secondary induction of reactions cascade on molecular, cellular, tissue, organ, systemic and whole organism levels. These reactions include both initially injured and intact structures that associate with dysfunction of main systems of the organism contributing to homeostasis. Due to significant role of microvessels in homeostasis and cellular life cycle, there are no clear characteristics of microcirculation disorders in brain traumatic disease in cerebrum and not damaged, extra-brain locations. This is why the clarification of pathophysiology of systemic microvascular dysfunction represents a very important problem for this trauma.

The results of our morphological study demonstrated changes of vessels wall and content of capillaries, arterioles and venules in rats myocardium after traumatic injury. Secondary mechanisms of injury (hypocirculation, hypoxia, acidosis, hyperproduction of free radicals, endotoxemia etc.) caused by a local mechanic trauma lead to restructurization of microcirculation not only in the brain, but also in heart microvessels. These changes are accumulating within the luminal surface of endotheliocytes causing the alterations of blood rheology, activation of adhesion, aggregation and sludges of blood cells associated with stimulation of thrombogenesis. Cytoskeleton redistribution in endothelial cells decreases antithrombotic potential of vascular wall followed by thrombocyte stimulation. It causes activation of vascular and thrombocyte link of the hemostasis. These microcirculation disorders are non-specific and demonstrate that traumatic brain injury induces systemic dysfunction of microvessels. That is why the prophylaxis and targeted correction of hemostasis disorders in acute period of brain traumatic disease should be an obligate, pathogenically based component of its complex treatment.

Литература

1. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Шербakov П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надym; 2003: 168.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988: 528.
3. Бояринов Г.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. В кн.: Бояринов Г.А., Крынов К.В. Основы интенсив-

References

1. Semchenko V.V., Voinov A.Yu., Golevtsova Z.Sh., Govorova N.V., Shcherbakov P.N. Gemostaz i sosudisty endotelii pri cherepno-mozgovoi travme. [Hemostasis and vascular endothelium in traumatic brain injury]. Omsk-Nadym; 2003: 168. [In Russ.]
2. Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 528. [In Russ.]

- ной терапии в хирургической клинике. Нижний Новгород; 1992: 61–101.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада; 2005: 227.
 5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008: 292.
 6. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука; 1994: 234.
 7. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарма-тека. Кардиология/Неврология*. 2008; 169 (15): 92–97.
 8. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Брусенцова О.М. Есть ли место для сукцинатов в программе терапии шока. *Вестн. интенс. терапии*. 2015; 4: 16–21.
 9. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1975: 465.
 10. Бояринов Г.А., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Вестн. интенс. терапии*. 2014; 6: 43–46.
 11. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат Т; 2006: 208.
 12. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Укр. нейрохирургический журнал*. 2008; 2: 10–12.
 13. Крылов В.В. (ред.). Лекции по черепно-мозговой травме. Учебное пособие. М.: Медицина; 2010: 320.
 14. Marmarou A., Anderson R.L., Ward J.D. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg.* 1991; 75 (1): 159–166.
 15. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., Blunt B.A., Baldwin N., Eisenberg H.M., Jane J.A., Marmarou A., Foulkes M.A. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma*. 1993; 34 (2): 216–222. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199302000-00006>. PMID: 8459458
 16. Fearnside M.R., Cook R.J., McDougall P., McNeil R.J. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *Br. J. Neurosurg.* 1993; 7 (3): 267–279. PMID: 8338647
 17. Cooke R.S., McNicholl B.P., Byrnes D.P. Early management of severe head injury in Northern Ireland. *Injury*. 1995; 26 (6): 395–397. PMID: 7558261
 18. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *МедиАЛБ*. 2014; 1 (11): 23–26.
 19. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Якубенко Е.Д., Кишеня М.С., Пищулина С.В., Ельский А.В. Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>
 20. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В. Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем. *МедиАЛБ*. 2015; 2 (16): 31–35.
 21. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>
 22. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1997; 811: 60–67. PMID: 9186585
 23. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (11 Suppl 2): 3–10. PMID: 9422846
 24. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2010: 640.
 25. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
 3. Boyarinov G.A. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi. V kn.: *Boyarinov G.A., Krynov K.V. Osnovy intensivnoi terapii v khirurgicheskoi klinike*. [Disseminated intravascular coagulation. In: *Boyarinov G.A., Krynov K.V. Basics of intensive therapy in surgical clinic*]. Nizhny Novgorod; 1992: 61–101. [In Russ.]
 4. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. [Laboratory diagnosis of hemostasis disorders]. Moscow: Tver: Triada; 2005: 227. [In Russ.]
 5. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza. [Diagnosis and controlled treatment of hemostasis disorders]. Moscow: Newdiamed; 2008: 292. [In Russ.]
 6. Kozlov V.I., Melman E.P., Neiko E.M., Shutka B.V. Gistofiziologiya kapillyarov. [Histophysiology of capillaries]. Sankt-Peterburg: Nauka; 1994: 234. [In Russ.]
 7. Mikhin V.P., Grigoryeva T.A., Tsukanova Yu.A. Disfunktsiya sosudistogo endotelija u bolnykh arterialnoi gipertenziei na fone sakharnogo diabeta i vozmozhnost ee korrektsii meksikorom. [Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus and possibility of its correction with Mexicor]. *Farmateka. Kardiologiya/Neurologiya*. 2008; 169 (15): 92–97. [In Russ.]
 8. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Brusentsova O.M. Est li mesto dlya suksinatov v programme terapii shoka. [Is there a place for succinate in shock treatment algorithm]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2015; 4: 16–21. [In Russ.]
 9. Chernukh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseyev O.V. Mikrotsirkulyatsiya. [Microcirculation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1975: 465. [In Russ.]
 10. Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solovyeva O.D., Moshnina E.V., Voennov O.V., Zaitsev R.R., Matyushkova E.A. Korrektsiya aktivnosti svobodnoradikalnogo oksileniya meksikorom u bolnykh s sochetannoi cherepno-mozgovoi travmoi. [Correction of activity of free-radical oxidation with mexicor in combined craniocerebral trauma patients]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2014; 6: 43–46. [In Russ.]
 11. Momot A.P. Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki. [Hemostasis pathology. Principles and algorithms of laboratory diagnosis]. Sankt-Peterburg: Format T; 2006: 208. [In Russ.]
 12. Tsybalyuk V.I., Kochin O.V. Eksperimentalnoe modelirovanie cherepno-mozgovoi travmy. [Experimental modeling of head injury]. *Ukrainsky Neirokhirurgicheskyy Zhurnal*. 2008; 2: 10–12. [In Russ.]
 13. Krylov V.V. (red.). Lektsii po cherepno-mozgovoi travme. Uchebnoe posobie. [Lectures on craniocerebral trauma. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2010: 320. [In Russ.]
 14. Marmarou A., Anderson R.L., Ward J.D. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg.* 1991; 75 (1): 159–166.
 15. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., Blunt B.A., Baldwin N., Eisenberg H.M., Jane J.A., Marmarou A., Foulkes M.A. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma*. 1993; 34 (2): 216–222. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199302000-00006>. PMID: 8459458
 16. Fearnside M.R., Cook R.J., McDougall P., McNeil R.J. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *Br. J. Neurosurg.* 1993; 7 (3): 267–279. PMID: 8338647
 17. Cooke R.S., McNicholl B.P., Byrnes D.P. Early management of severe head injury in Northern Ireland. *Injury*. 1995; 26 (6): 395–397. PMID: 7558261
 18. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Moshnina E.V., Zaitsev R.R., Voennov O.V., Solovyeva O.D., Matyushkova E.A. Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksii u bolnykh s sochetannoi torakoabdominalnoi travmoi. [Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma]. *MediAL*. 2014; 1 (11): 23–26. [In Russ.]
 19. Elsky V.N., Zybaltsev S.V., Yakubenko E.D., Kishenya M.S., Pishchulina S.V., Elsky A.V. Pereksisnoe oksilenie lipidov pri cherepno-mozgovoi travme (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid peroxidation in brain injury (experimental study). *General Reanimatology*]. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>. [In Russ.]
 20. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Boyarinova L.V., Solovyeva O.D., Zaitsev R.R., Moshnina E.V., Voennov O.V., Shumilova A.V. Eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty primeneniya meksikora dlya korrektsii narushenii pro- i antioksidantnoi sistem. [Experimental confirmation and results of mexicor administration for correction of pro- and antioxidant systems]. *MediAL*. 2015; 2 (16): 31–35. [In Russ.]
 21. Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. Stroenie i funktsiya eritrotsita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The structure and function of a red blood cell in health and critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>. [In Russ.]
 22. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1997; 811: 60–67. PMID: 9186585
 23. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (11 Suppl 2): 3–10. PMID: 9422846
 24. Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Afanasyev V.V., Fedin A.I., Silina E.V. Kriticheskie sostoyaniya v klinicheskoi praktike. [Critical states in clinical practice]. Moscow: Meditsinskaya Kniga; 2010: 640. [In Russ.]
 25. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]

Поступила 14.10.15

Submitted 14.10.15

РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

С. А. Первухин, М. Н. Лебедева, А. А. Елистратов, А. В. Пальмаш, И. А. Стаценко

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна Минздрава России,
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д.17

Respiratory Disorders in Complicated Cervical Spine Injury

S. A. Pervukhin, M. N. Lebedeva, A. A. Elistratov, A. V. Palmasph, I. A. Stacenko

Ya. L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics,
17, Frunze Str., Novosibirsk 630091, Russia

Цель исследования: определить частоту развития и характер респираторных нарушений у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в зависимости от исходного неврологического дефицита.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ течения заболевания у 52 пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника: группа А — полное повреждение спинного мозга (ASIA A) — 37 больных; группа В — неполное повреждение (ASIA B) — 15 больных. Оценивали тяжесть состояния пациентов по интегральным шкалам, показатели респираторного паттерна и торакопульмональной податливости, газовый состав и кислотно-основное состояние крови. Регистрировали количество больных, нуждавшихся в пролонгированной ИВЛ, длительность ИВЛ, частоту развития нозокомиальной пневмонии, длительность пребывания в ОРИТ, сроки стационарного лечения, летальность.

Результаты. Средний балл по шкалам APACHE II и SOFA у больных в группе А имел более высокий уровень. Развитие острой дыхательной недостаточности требовало проведения длительной ИВЛ (более 48 ч) в группе А у 91,4% больных, а в группе В у 53,3% больных. Вентилятор-ассоциированная пневмония осложнила течение заболевания у 81,3% больных группы А и у 62,5% группы В с развитием сепсиса в 25% и в 12,5% случаев соответственно. Статистически значимое ухудшение биомеханических свойств и газообменной функции легких выявлено у больных, осложненных септической пневмонией.

Заключение. Осложненная травма шейного отдела позвоночника типа ASIA A и ASIA B определяет наличие дыхательной недостаточности нейрогенного генеза. Присоединение инфекционных бронхолегочных осложнений усугубляет течение дыхательной недостаточности у пациентов с ASIA A в 70,3%, с ASIA B в 33,3% случаев. Развитие пульмоногенного сепсиса приводит к ухудшению биомеханических и газообменной функций легких и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания в 77,8% случаев. Высокая частота респираторных нарушений у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника требует своевременного принятия решения о необходимости респираторной поддержки, особенно у пациентов с полным повреждением спинного мозга.

Ключевые слова: *осложненная травма позвоночника; респираторные осложнения; вентилятор-ассоциированная пневмония; сепсис; летальность*

Objective. Evaluating the results of respiratory therapy in patients with complicated traumatic injury of the cervical spine.

Materials and methods. A retrospective comparative analysis of the clinical course was carried out in 52 patients with complicated traumatic injury of the cervical spine: group A: complete spinal cord injury (ASIA A), 37 patients and group B: incomplete injury (ASIA B), 15 patients. The severity of patients' status on integral scales, parameters of the respiratory pattern and thoracopulmonary compliance, gas composition, and acid-base status of the blood were assessed. Data on patients who required prolonged mechanical ventilation, duration of

Адрес для корреспонденции:

Сергей Первухин
E-mail: spervukhin@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Sergei Pervukhin
E-mail: spervukhin@mail.ru

mechanical ventilation, incidence of nosocomial pneumonia, duration of stay in the ICU, time of hospital treatment, and mortality were included in the analysis.

Results. The average APACHE II and SOFA scores were higher in group A patients. The development of the acute respiratory failure required long-term mechanical ventilation (more than 48 hours) in 91.4% of group A patients and in 53.3% of group B patients. Ventilator-associated pneumonia complicated the disease in 81.3% of group A patients and 62.5% of group B patients and was accompanied by sepsis in 25% and 12.5% of cases, respectively. Statistically significant deterioration of biomechanical properties and gas exchange function of the lungs was observed in patients complicated with septic pneumonia.

Conclusion. Patients with complicated ASIA A and ASIA B cervical spine injuries demonstrate the presence of respiratory failure of neurogenic origin. In addition, the infectious bronchopulmonary complications aggravated respiratory failure in patients with ASIA A injury in 70.3% versus 33.3% in patients with ASIA B. Development of pulmonogenic sepsis led to deterioration of the biomechanical and gas exchange functions of the lungs and increased the likelihood of unfavorable outcome of the disease in 77.8% of cases. The high incidence of respiratory disorders in patients with complicated cervical spine injury requires timely decision on ventilatory support, especially in patients with complete spinal cord injury.

Key words: *complicated spinal injury; respiratory complications; ventilator-associated pneumonia; sepsis; mortality*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-30-42

Введение

Переломы шейного отдела позвоночника составляют приблизительно 20–30% всех переломов позвоночника, из них 10–30% сопровождаются повреждением спинного мозга. Переломы C3–C7 позвонков составляют около 80% всех травм шейного отдела позвоночника. Особенно часто повреждаются наиболее подвижные C4–C5 и C5–C6 сегменты [1, 2]. Следствием травмы спинного мозга является рефлекторная депрессия ниже уровня его повреждения в результате прерывания потока нисходящей возбуждающей импульсации из вышележащих центров, что клинически проявляется развитием нейрогенного шока. Прекращение эфферентной симпатической импульсации сопровождается стойкой брадикардией, потерей базального тонуса мышц сосудистой стенки с развитием гипотензии и нарушением перфузии органов и тканей [3]. Паралич межреберных мышц и мышц живота приводит к альвеолярной гиповентиляции и нарушению дренажной функции легких, что обуславливает задержку секрета в трахеобронхиальном дереве и возникновение пневмонии. Развивающаяся системная гипоксемия способствует прогрессированию инфекционно-воспалительных осложнений с развитием полиорганной недостаточности и усугублению ишемии спинного мозга. Респираторные осложнения являются наиболее частыми среди пациентов с острым повреждением спинного мозга (до 80% от общего количества осложнений) и самыми распространенными причинами смерти у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) шейного отдела (до 86% случаев смерти после острого повреждения спинного мозга) [4–7]. Наличие острой дыхательной недостаточности требует проведения длительной

Introduction

Fractures of the cervical spine account for approximately 20–30% of all spinal fractures and 10–30% of them are accompanied by spinal cord injuries. Fractures of the C3–C7 vertebrae account for about 80% of all cervical spine injuries. Most commonly, injuries of the most flexible C4–C5 and C5–C6 segments occur [1, 2]. Spinal cord injury results in reflex depression below the level of injury due to the interruption of the flow of descending excitatory impulses from the upstream centers, which clinically manifested by the development of neurogenic shock. Termination of the efferent sympathetic impulses is accompanied by persistent bradycardia, loss of the basal muscle tone of the vascular wall accompanied by the development of hypotension and impaired perfusion of organs and tissues [3]. Paralysis of the intercostal and abdominal muscles leads to alveolar hypoventilation and disturbance of the drainage function of the lungs, which causes secretion retention in the tracheobronchial and pneumonia. Developing systemic hypoxemia contributes to progression of infectious and inflammatory complications accompanied by the development of multiple organ failure and aggravation of spinal cord ischemia. Respiratory complications are the most common causes of disease incidence in patients with acute spinal cord injury (up to 80% of the total number of complications) and the most common causes of death in patients with traumatic spinal cord injury (TSCI) of the cervical spine (up to 86% of deaths after acute spinal cord injury) [4–7]. The presence of acute respiratory failure causes a need in prolonged mechanical lung ventilation [8, 9]. However, evidences on a nature and incidence of respiratory complications according to the severity of existing neurological deficit are still scarce [10–13].

ИВЛ [8, 9]. Однако сведений о характере и частоте развития респираторных осложнений, с учетом тяжести имеющегося неврологического дефицита, явно недостаточно [10–13].

Цель исследования: определить частоту развития и характер респираторных нарушений у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в зависимости от исходного неврологического дефицита.

Задачи исследования:

1. Оценить тяжесть состояния больных с разной степенью исходного неврологического дефицита в динамике по интегральным шкалам.
2. Провести анализ показателей респираторного паттерна и респираторных осложнений в зависимости от степени исходного неврологического дефицита.
3. Вывить частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с ПСМТ и определить влияние тяжести повреждения легких на их биомеханические и газообменные функции.

Материал и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ течения заболевания у 52 пациентов с тяжелой осложненной травмой шейного отдела позвоночника, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Новосибирского НИИТО им. Я. Л. Цивьяна в период 2009–2014 гг. Тяжесть повреждения спинного мозга оценивали по классификации Американской ассоциации по спинальным повреждениям и Международного общества по параплегии — ASIA/IMSOP (1992) [3]. В исследование включались пациенты с ПСМТ на уровне C4–C7 сегментов с повреждением спинного мозга ASIA A и B. Критерии исключения: постреанимационная болезнь, аспирация пищевыми массами, легочное кровотечение.

В зависимости от степени исходного неврологического дефицита больные были разделены на две группы: группа А — полное повреждение спинного мозга (ASIA A): полное нарушение проводимости ниже уровня повреждения с отсутствием двигательных и чувствительных функций — 37 больных;

группа В — неполное повреждение (ASIA B): двигательные функции отсутствуют ниже уровня повреждения, но сохранены элементы чувствительности — 15 больных.

Средний возраст больных в группе А составил $32,9 \pm 13$ лет, в группе В — $38,3 \pm 17,4$ лет ($p > 0,05$). Больных мужского пола было 35 (94,6%).

Распределение больных в зависимости от уровня повреждения шейного отдела позвоночника представлены в табл. 1.

Причинами осложненной травмы шейного отдела явились: травма при нырянии в воду у 22 (42,3%), падение с высоты у 15 (28,8%), ДТП у 11 (21,2%), удар тяжелым предметом сверху у 4 (7,7%) пациентов. Все больные поступили на лечение в остром периоде травматической болезни спинного мозга.

При поступлении в стационар пострадавшим проводилось анамнестическое, общеклиническое, невроло-

The aim of the study was to determine the incidence and nature of respiratory failures in patients with complicated cervical spine injuries depending on the initial neurological deficit.

Scope of the study:

1. To assess the severity of condition of patients with varying degrees of the initial neurological deficit over time based on integral scales.
2. To analyze the respiratory parameters and results of respiratory therapy depending on the initial neurological deficit.
3. To assess the incidence of ventilator-associated pneumonia in patients with TSCI and determine the impact of the severity of lung injury on the biomechanical and gas exchange functions of the lungs.

Materials and Methods

Retrospective comparative analysis of the disease course in 52 patients with severe complicated injury of the cervical spine was performed. Patients were treated at the Intensive Care Unit (ICU) of the Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics during the period from 2009 to 2014 years. The severity of spinal cord injury was assessed according to the classification of the American Spinal Injury Association and the International Medical Society of Paraplegia, ASIA/IMSOP (1992) [3]. The study included patients with TSCI at C4–C7 segments with ASIA A and B of spinal cord injury. Exclusion criteria included postresuscitation disease, aspiration of food masses, and pulmonary hemorrhage.

The patients were divided into 2 groups depending on the severity of the initial neurological deficit:

Group A, complete spinal cord injury (ASIA A): complete loss of conductivity below the level of injury characterized by the lack of motor and sensory functions, 37 patients;

Group B, incomplete injury (ASIA B): motor functions are absent below the injury level, but the elements of sensitivity are preserved, 15 patients.

The average age of group A patients was 32.9 ± 13 years, the average age of group B patients was 38.3 ± 17.4 years ($P > 0.05$). Thirty five (94.6%) patients were males.

Distribution of patients depending on the level of cervical spine injury is shown in Table 1.

Complicated cervical spine injuries were caused by the following accidents: diving injury in 22 (42.3%) cases, fall from a height in 15 (28.8%) cases, traffic accident in 11 (21.2%) cases, hit by a heavy object from above in 4 (7.7%) patients. All patients were admitted at ICU during the acute period of the traumatic disease of the spinal cord.

At admission, all the injurers were subjected to anamnestic, clinical, neurological, and X-ray examination, MRI and CT diagnostics. All patients underwent surgical treatment aimed at decompression of the contents of the spinal canal, restoring the biomechanical axis, and stabilization of the injured spine. After surgery, patients were transferred to the intensive care unit (ICU). Intensive treatment in the ICU included administration of glucocorticoids to reduce the secondary damage to the spinal cord

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от уровня повреждения позвоночника.
Table 1. Distribution of patients depending on the level of spine injury.

Groups	Level of spinal injury	
	C4–C5	C6–C7
A, n (%)	24 (64.9%)	13 (35.1%)
B, n (%)	11 (73.3%)	4 (26.7%)

Примечание: Здесь и для табл. 5: Level of spinal injury — уровень повреждения позвоночника.

гическое, рентгенологическое обследование, МРТ и КТ диагностика. Всем больным было выполнено хирургическое лечение, направленное на декомпрессию содержимого позвоночного канала, восстановление биомеханической оси и стабилизацию травмированного отдела позвоночника. После хирургического вмешательства больные переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Интенсивная терапия в ОРИТ включала: назначение глюкокортикоидов с целью уменьшения вторичного повреждения спинного мозга и обеспечения регенерации поврежденных нейронов (согласно результатам исследования NASCIS III); поддержание адекватного перфузионного давления; респираторную терапию; нутритивную поддержку; профилактику стрессовых язв и тромбоэмболических осложнений; контроль и лечение инфекционных осложнений и пролежней.

Респираторная терапия проводилась с использованием аппаратов для проведения ИВЛ Drager, Германия (Savina, Evita XL, Infinity). Цель респираторной терапии — достижение и поддержание адекватного газообмена, снижение энергетической цены работы дыхания пациента и оптимизация его комфорта, обеспечение наибольшей безопасности в отношении повреждения альвеол. Параметры вентиляции подбирались таким образом, чтобы обеспечивалась нормокапния с PaCO_2 в пределах 35–45 мм рт. ст. и целевые значения: $\text{PaO}_2 > 65$ мм рт. ст. и pH 7,35–7,45. Предпочтение отдавалось вентиляции с управлением по давлению (PC, BiPAP, APRV, CPAP). Для обеспечения пролонгированной ИВЛ придерживались концепции протективной вентиляции легких: ДО 5–10 мл/кг, $P_{\text{plat}} < 35$ см вод. ст., ПДКВ 5–15 см. вод. ст. [14]. При необходимости длительной ИВЛ выполняли раннюю трахеостомию. С целью профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии применялись одноразовые дыхательные контуры, увлажнители — обогреватели дыхательной смеси, антибактериальные фильтры, осуществлялась постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства интубационных и трахеостомических трубок, давление в манжете интубационных трубок поддерживалось на уровне 25–30 см вод. ст. Санация трахеобронхиального дерева проводилась с использованием стерильных растворов с помощью закрытых аспирационных систем.

Пациенты находились на функциональных кроватях с противопролежневым матрасом в положении с приподнятой под углом 30–45° верхней части туловища в условиях фиксации шейного отдела позвоночника воротником Филаделфия. Туалет ротоглотки проводился водным раствором хлоргексидина. Профилактика экзогенного инфицирования включала гигиену рук медицинского персонала и дезинфекцию респираторной аппаратуры и бронхоскопов. Для улучшения дре-

and facilitate regeneration of damaged neurons (according to the results of NASCIS III study); maintenance of an adequate perfusion pressure; respiratory therapy; nutritional support; prevention of stress ulcers and thromboembolic complications; control and treatment of infectious complications and pressure sores.

Respiratory therapy was performed using Drager lung ventilators, Germany (Savina, Evita XL, Infinity). The objective of respiratory therapy was to achieve and maintain adequate gas exchange, reduce energy costs of patient's work of breathing, and optimize his/her comfort, provide maximum safety against damage to the alveoli. The ventilation parameters were adjusted in such a way to maintain eucapnia with PaCO_2 between 35 and 45 mm Hg and targeted values $\text{PaO}_2 > 65$ mmHg and pH 7.35–7.45. Pressure-controlled ventilation (PC, BiPAP, APRV, CPAP) was a preferred option. We followed the protective ventilation concept (tidal volume (Vt) 5–10 ml/kg, $P_{\text{plat}} < 35$ cm of water column, positive end-expiratory pressure (PEEP) 5–15 cm of water column) in order to provide the prolonged mechanical ventilation [14]. When long-term mechanical ventilation was needed, early tracheostomy was performed. Disposable breathing circuits, breathing gas heaters and humidifiers, and antibacterial filters were used, secretion was constantly aspirated from the supra-cuff space of the intubation and tracheostomy tubes, pressure in the cuff of endotracheal tubes was maintained at 25–30 cm of water column in order to prevent ventilator-associated pneumonia. Sanitation of the tracheobronchial tree was carried out using sterile solutions and closed suction systems. Patients were in functional beds with anti-bedsore mattresses with their upper torso raised at an angle of 30–45° and cervical spine fixed with Philadelphia collar. Oropharynx toilet was made with an aqueous solution of chlorhexidine. Prevention of exogenous infection included hand hygiene of medical personnel and disinfection of respiratory equipment and bronchoscopes. Kinesotherapy, incentive spirometry, deep breathing, and stimulated coughing were employed to improve the drainage function of the lungs.

The mechanical properties of the lungs were evaluated based on the following parameters: the frequency of hardware breaths (F), tidal volume (Vt), respiratory minute volume (MV), peak inspiratory pressure (PIP), positive end-expiratory pressure (PEEP), thoracopulmonary compliance (C_{stat}). Thoracopulmonary compliance and other parameters of the respiratory pattern were calculated using ventilator automated tests.

Gas composition and acid-base status of the blood (ABS) were monitored using GEM Premier 3000 gas analyzer (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA). The following parameters were assessed: the partial pressure of oxygen in the arterial blood (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood (PaCO_2), oxygena-

нажной функции легких проводили кинезотерапию, побудительную спирометрию, глубокое дыхание, стимуляцию откашливания.

Механические свойства легких оценивали на основании следующих параметров: частота аппаратных вдохов (F), дыхательный объем (Vt), минутный объем дыхания (MV), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), торакопульмональная податливость (C_{stat}). Расчеты торакопульмональной податливости и других показателей респираторного паттерна выполняли с помощью автоматизированных тестов вентилятора.

Газовый состав и кислотно-основное состояние крови (КОС) контролировали с помощью газоанализатора GEM Premier 3000, США. Оценивались: напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), индекс оксигенации (OI, PaO_2/FiO_2), альвеолярно-артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2$), насыщение артериальной крови кислородом (So_2), pH, лактат, актуальный бикарбонат (AB) и избыток-дефицит оснований (BE) артериальной крови.

Исследование проводили в 1-е, 3-и, 7-е, 10-е, 15-е сутки нахождения больных в ОРИТ. Для объективизации степени тяжести состояния пациентов использовали шкалы APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Регистрировали количество больных, нуждавшихся в пролонгированной ИВЛ, длительность ИВЛ, частоту развития нозокомиальной пневмонии, длительность пребывания в ОРИТ, сроки стационарного лечения, летальность.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием стандартного пакета программ «Microsoft Office 2007» для персональных компьютеров. Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (σ) и доверительных интервалов (m). Достоверность различий количественных показателей между двумя группами оценивалась по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке по интегральным шкалам наименьшие отличия между группами наблюдались в 1-е сутки ($p > 0,05$) (рис. 1). В дальнейшем средний балл по шкалам APACHE II и SOFA у больных в группе А имел тенденцию к более высокому уровню. У больных в группе В средний балл по шкале APACHE II имел тенденцию к снижению на 7-е и 10-е сутки, а по шкале SOFA тенденция к уменьшению наблюдалась на всех последующих этапах исследования. При этом средний балл при оценке по шкалам APACHE II и SOFA у больных группы А был выше, чем у больных группы В. Отличия между группами по шкале APACHE II были зафиксированы также на 7-е ($p < 0,05$) и 10-е

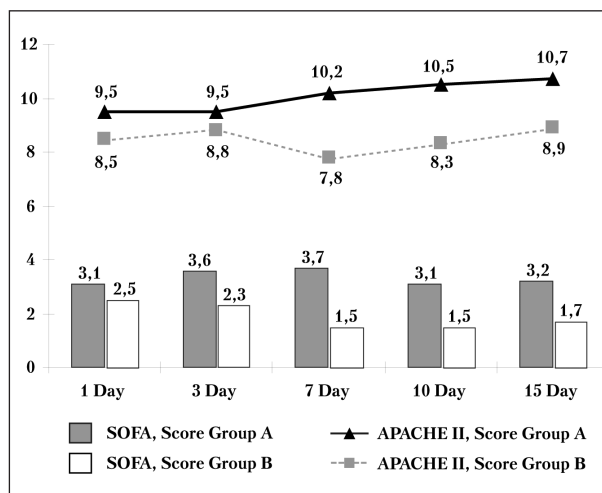


Рис. 1. Динамика тяжести состояния больных и выраженность органной дисфункции по шкалам SOFA и APACHE II.

Fig. 1. The dynamics of the severity of the patients state and the severity of organ dysfunction on the scale of SOFA and APACHE II.

Примечание: Здесь и для табл. 2, 3, 6: Days — сутки. Здесь и для табл. 6: Score — баллы; здесь, для рис. 2 и табл. 1–6: Group — группа.

tion index (PaO_2/FiO_2), alveolar-arterial gradient of oxygen ($AaDO_2$), pH, lactate, actual bicarbonate (AB), and base excess-deficit (BE) in the arterial blood.

The study was conducted on days 1, 3, 7, 10, and 15 of respiratory therapy. APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scales were used for objective assessment of the severity of patients' state.

The number of patients who required prolonged mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, incidence of nosocomial pneumonia, duration of stay the ICU, time of hospital treatment, and mortality were recorded.

Statistical analysis of the results was made using the standard Microsoft Office 2007 software package for personal computers. Standard processing of the ordered series included the calculation of arithmetic mean values (M), standard deviations (σ), and confidence intervals (m). The significance of differences in the quantitative values between the two groups was evaluated using Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The assessment on the integral scale demonstrated the smallest differences between the groups on day 1 ($P > 0.05$) (Fig. 1). Later, the average APACHE II and SOFA scores in group A patients had a tendency to higher levels. In group B patients, the average APACHE II score tended to decrease on days 7 and 10, and SOFA score tended to decrease during all subsequent stages of the study. The average APACHE II and SOFA scores were higher in group A patients compared to group B patients. The differences between the groups in APACHE II score were also observed on days 7 ($P < 0.05$) and 10 ($P < 0.01$).

сутки ($p<0,01$). Значимые отличия между группами по шкале SOFA были зарегистрированы на всех последующих этапах наблюдения с достоверностью $p<0,05$ на 3-и и 15-е сутки, $p<0,01$ на 7-е и 10-е сутки.

Известно, что дыхательная недостаточность является ведущей причиной развития осложнений. К основным дыхательным мышцам относятся диафрагма (C3–C5) и межреберные мышцы (Th1–Th11). Дополнительные мышцы, участвующие в акте дыхания, включают грудинно-ключично-сосцевидные, трапециевидные (иннервируются XI парой ЧМН) и лестничные мышцы (C3–C8). Выдох является пассивным, но форсированный выдох и кашель, необходимые для очистки дыхательных путей от секрета, требуют участия мышц брюшной стенки (Th6–Th12). У больных с ПСМТ на шейном уровне со степенью неврологического дефицита ASA A и ASIA B наблюдаются нарушения иннервации указанных уровней дыхательной мускулатуры [3, 15].

По данным Como et al. проведение ИВЛ в связи с неврологической дыхательной недостаточностью у пациентов с полным повреждением шейного отдела спинного мозга требовалось у 92% пациентов и только у 35% при неполном повреждении [10]. Berney et al. сообщают о необходимости длительного протезирования дыхания у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника ASIA A у 66,7% пациентов, а у пациентов с ASIA B у 57,7% [11]. В нашем исследовании развитие острой дыхательной недостаточности центрального генеза требовало проведения длительной ИВЛ (более 48 ч) у 40 (76,9%) пациентов. При этом в группе А длительная ИВЛ проводилась у 32 (91,4%) больных, в то время как в группе В у 8 (53,3%) больных (рис. 2), что сопоставимо с исследованиями других авторов.

Сравнительная оценка параметров респираторного паттерна у пациентов с длительной ИВЛ (более 48 ч) показывала увеличение в динамике пикового давления вдоха, частоты дыхания и положительного давления в конце выдоха в обеих группах с максимальными значениями на 7-е и 10-е сутки наблюдения наряду с уменьшением торакпульмональной податливости (табл. 2). У пациентов группы В на 15-е сутки отмечалось улучшение механических свойств легких, что отражалось более высокой торакпульмональной податливостью и меньшим значением пикового давления вдоха. Однако при статистическом анализе параметров респираторной поддержки различия между группами были статистически не значимы. Выявленное ухудшение биомеханики дыхания напрямую было связано с развитием бронхолегочных осложнений в раннем периоде ПСМТ, что полностью согласуется с данными других авторов, которые сообщали, что неспособ-

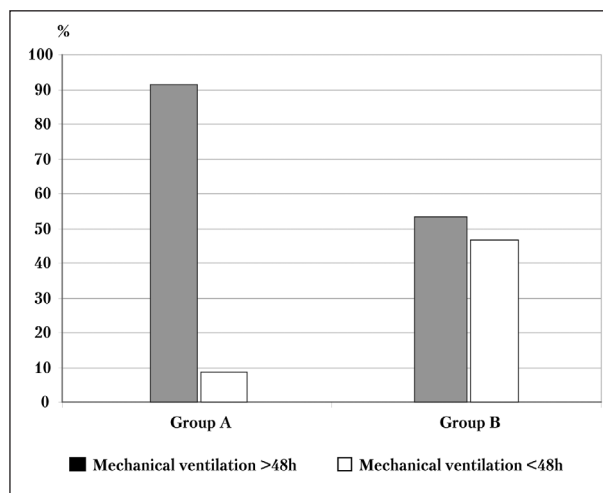


Рис. 2. Частота длительной искусственной вентиляции легких у больных групп А и В.

Fig. 2. The frequency of long-term mechanical ventilation in patients groups A and B.

Note: h – hours.

Примечание: mechanical ventilation – искусственная вентиляция легких; h – часы.

Significant differences between the groups on the SOFA scale were recorded during all subsequent stages of the study with confidence level $P<0.05$ on days 3 and 15 and $P<0.01$ on days 7 and 10.

It is known that respiratory failure is the primary cause of complications. Diaphragm (C3–C5), and intercostal muscles (Th1–Th11) are the main respiratory muscles. Other muscles involved in respiration include the sternocleidomastoid, trapezoid (innervated by the XI pair of the cranial nerves (CNs)), and scalene muscles (C3–C8). The exhalation is passive, but forced expiration and cough that are necessary to clean the airways of secretions, require the participation of the abdominal wall muscles (Th6–Th12). Patients with complicated traumatic cervical spine injury with ASIA A and ASIA B neurological deficit have the impaired innervation of the mentioned respiratory muscles [3, 15].

According to Como et al, mechanical ventilation for neurological respiratory failure was required in 92% of patients with complete cervical spinal cord injury and only in 35% of those with incomplete injury [10]. Berney et al. reported a need for prolonged artificial respiration in 66.7% of patients with ASIA A cervical spine injury, and in 57.7% of patients with ASIA B injury [11]. In our study, the development of acute respiratory failure of central origin required a long-term mechanical ventilation (over 48 hours) in 40 (76.9%) patients. Out of them, long-term ventilation was performed in 32 (91.4%) group A patients and in 8 (53.3%) group B patients (Fig. 2) that is comparable to other studies.

The comparative evaluation of the parameters of the respiratory pattern in patients with long-term mechanical ventilation (over 48 hours) showed an

Таблица 2. Динамика показателей респираторного паттерна и торакопульмональной податливости.
Table 2. The dynamics of the respiratory pattern and thoracopulmonary compliance.

Parameters	Groups	Values of parameters on the days of study				
		1 st	3 ^d	7 th	10 th	15 th
PIP, mbar	A	15.4±6.3	17.5±6	18.6±6.7	19.9±7.3	20.1±7.1
	B	14.1±4.3	17.1±7.5	19.9±8.6	20.3±6.4	16.2±8.1
V _t , ml/kg	A	7.6±1.2	7.7±1.5	8.1±1.9	8.2±1.3	8±1.2
	B	7.3±2.1	7.8±1.7	7.3±1.1	7.7±0.8	7.6±1.5
F, breaths/min	A	15.3±2.8	17.2±3.6	17.8±3.7	18.2±3.3	19.3±4.1
	B	14.5±2.2	15±2.3	17±1.7	15.7±3	16.8±3.7
MV, l/min	A	8.7±1.8	9.8±2.3	10.4±1.8	10.9±2	11.3±2.4
	B	8.9±1.2	10.2±1.8	10.8±1.2	11.9±3.3	11.1±1.1
PEEP, mbar	A	6.3±2.4	8.1±2.4	8.6±2.6	8.9±2.4	8.7±2.7
	B	6.6±2.1	8.3±2.3	8.3±4.1	9.8±2.6	8±2.6
C _{stat} , ml/mbar	A	70.6±22.9	68.4±26.4	62.3±22.1	62.7±25.9	59.4±24.4
	B	75.7±15.1	67±22.9	70.7±35.9	78.8±28.7	74.3±25.3

Note: PIP — peak inspiratory pressure; V_t — tidal volume; F — the frequency of hardware breaths; MV — respiratory minute volume; PEEP — positive end-expiratory pressure; C_{stat} — thoracopulmonary compliance.

Примечание: Здесь и для табл. 2–6: Parameters — показатели. Здесь и для табл. 6: PIP, mbar — пиковое давление вдоха, мбар; V_t, ml/kg — дыхательный объем, мл/кг; F, breaths/min — частота аппаратных вдохов, дых/мин; MV, l/min — минутный объем дыхания, л/мин; PEEP — положительное давление конца выдоха; C_{stat}, ml/mbar — торакопульмональная податливость, мл/мбар; Здесь и для табл. 3, 6: Stages of the study — этапы исследования.

ность к эвакуации мокроты наряду с увеличением продукции бронхиального секрета, вследствие нарушения нейрогенного контроля секреторных желез, приводят к развитию обструктивных и рестриктивных нарушений с последующим присоединением инфекционных осложнений [9, 15–18]. По данным разных авторов частота развития пневмонии у больных с ПСМТ шейного отдела варьирует от 60,8% до 79% [9, 12, 13, 16–18]. В нашем наблюдении вентилятор-ассоциированная пневмония осложнила течение заболевания у 26 (81,3%) больных группы А и у 5 (62,5%) группы В. Прогрессирование пневмонии привело к развитию пульмоногенного сепсиса у 8 (25%) больных группы А и у 1 (12,5%) — группы В. Результатом этого больным группы А требовалась более длительная ИВЛ до 27,6±21,1 суток, а больным группы В соответственно 17,8±15,3 суток ($p>0,05$).

Следствием позитивных изменений механических свойств легких у пациентов группы В на 15-е сутки являлось улучшение газообменной функции, что подтверждалось меньшими значениями фракции кислорода во вдыхаемой смеси, альвеолярно — артериальной разницы по кислороду, напряжения углекислого газа в артериальной крови и более высоким уровнем сатурации артериальной крови кислородом, хотя отличия между группами являлись статистически не достоверными (табл. 3).

Известно, что постоянство кислотно — основного состояния определяется поддержанием равновесия кислых и щелочных компонентов крови в определенных узких допустимых границах. Даже незначительные отклонения в КОС оказывают влияние на активность ферментов, а следовательно, изменяют скорость биохимичес-

increase in the peak inspiratory pressure, respiratory rate, and positive end-expiratory pressure over time in both groups, with the highest values on days 7 and 10 of the study along with decreased thoracopulmonary compliance (Table 2). On day 15, group B patients demonstrated improved mechanical properties of the lungs, which was reflected in higher thoracopulmonary compliance and lower value of peak inspiratory pressure. However, statistical analysis of the parameters of respiratory support revealed no statistical differences between the groups. The observed worsening of respiratory biomechanics was directly associated with the development of bronchopulmonary complications during the early period of TSCI, which is fully consistent with the results of other authors, who reported that the failure to evacuate mucus along with increased production of bronchial secretions due to impaired neurogenic control of secretory glands lead to development of obstructive and restrictive disorders followed by the secondary infectious complications [9, 15–18]. According to different authors, the incidence of pneumonia in patients with cervical spinal cord injury varies between 60.8% and 79% [9, 12, 13, 16–18]. In our study, the ventilator-associated pneumonia complicated the course of the disease in 26 (81.3%) group A patients and in 5 (62.5%) group B patients. The progression of pneumonia led to the development of pulmonary sepsis in 8 (25%) group A patients and in 1 (12.5%) group B patient. As a result, group A patients required longer ventilation up to 27.6±21.1 days, while in group B patients it was 17.8±15.3 days, respectively ($P>0.05$).

The positive changes in the mechanical properties of the lungs in group B patients on day 15 resulted in improved gas exchange function, which was

Таблица 3. Динамика показателей газообмена и кислотно-основного гомеостаза.
Table 3. Dynamics of gas exchange and acid-base homeostasis.

Parameters	Groups	Values of parameters on the days of study				
		1 st	3 ^d	7 th	10 th	15 th
PaO ₂ , mm Hg	A	125±40	131±37.4	123±35	123±30.6	123±38
	B	114±42	107±42.8	139±33	123±24.3	125±42
FiO ₂ , %	A	0.4±0.08	0.44±0.1	0.44±0.11	0.47±0.13	0.46±0.14
	B	0.41±0.11	0.44±0.05	0.43±0.12	0.45±0.16	0.43±0.11
OI	A	318±99	310±113	296±98	282±105	290±116
	B	285±103	249±119	337±80	300±108	288±52
AaDO ₂ , mm Hg	A	115±65	142±75	146±83	168±99	155±111
	B	128±82	162±67	110±88	146±124	129±51
SaO ₂ , %	A	97.8±2.4	98.3±1.7	98±2.3	98.1±1.8	97.4±3.8
	B	97.7±2.1	97.1±2.5	98.7±1.4	98.5±1.1	98.6±1.5
PaCO ₂ , mm Hg	A	36.4±7.9	37.3±6.1	38.9±13.5	37.7±11.8	39.3±10.5
	B	32.8±6.4	35.3±2.4	33.4±8.5	32±6.1	35.8±3.4
pH	A	7.37±0.07	7.43±0.09	7.43±0.07	7.43±0.09	7.45±0.05
	B	7.39±0.06	7.46±0.06	7.43±0.07	7.43±0.07	7.46±0.05
Lactate, mmol/l	A	1.6±1.7	1.1±0.4	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.4
	B	2.9±1.4	1.5±0.9	0.8±0.1	0.7±0.2	0.9±0.5
AB, mmol/l	A	22±3.5	25.5±5	26.1±3.4	25.4±4.5	26.5±3
	B	20.8±1.7	25.6±4.1	24.2±1.4	23.4±1.7	26±4.3
BE, mmol/l	A	-4.1±4.9	0.79±6.7	1.49±5	0.67±6.3	2.2±4.2
	B	-5.93±2.8	0.78±5.6	-1.5±2.6	-2.6±2.4	1.2±6

Note: PaO₂ — the partial pressure of oxygen in the arterial blood; FiO₂ — fraction of inspired oxygen in a gas mixture; OI — oxygenation index (PaO₂/FiO₂); AaDO₂ — alveolar-arterial gradient of oxygen; SaO₂ — oxygen saturation of arterial blood; PaCO₂ — the partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood; AB — actual bicarbonate, BE — base excess-deficit in the arterial blood.

Примечание: Здесь и для табл. 6: PaO₂, mm Hg — напряжение кислорода в артериальной крови, мм ст. ст.; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; OI — индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂); AaDO₂ — альвеолярно-артериальный градиент по кислороду; SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом; PaCO₂ — напряжение углекислого газа в артериальной крови. Lactate, mmol/l — лактат, ммоль/л; AB — актуальный бикарбонат, BE — избыток-дефицит оснований артериальной крови.

ких процессов, что в конечном итоге влечет изменение состояния больного в целом [19, 20]. Исследование кислотно — основного равновесия крови в 1-е сутки наблюдения выявило состояние компенсированного метаболического ацидоза вследствие дефицита оснований, что явилось следствием спинального шока у большинства пациентов обеих групп (табл. 3). В дальнейшем кислотно — основного равновесие смещалось в сторону алкалемии с развитием компенсированного метаболического алкалоза в результате повышения концентрации актуального бикарбоната.

Больные группы А, нуждались в значительно более длительном пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p<0,05$) и в стационаре ($p<0,01$). Госпитальная летальность среди больных, включенных в настоящее исследование, составила 8 (15,4%) из 52. Высокая частота развития органной дисфункции и сепсиса стала причиной, определяющей более высокую госпитальную летальность у больных группы А. По литературным данным смертность при осложненной травме шейного отдела спинного мозга составляет от 18 до 48,3% [4, 9—10]. Результаты интенсивной терапии в группах наблюдения представлены в табл. 4.

С целью определения влияния тяжести повреждения легких на биомеханические и газооб-

confirmed by lower values of oxygen fraction in the inspired gas mixture, alveolar-arterial difference in oxygen content, partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood, and higher saturation level of the arterial blood. However, the differences between the groups were not statistically significant (Table 3).

It is known that the constancy of the acid-base status is determined by maintaining the balance of acidic and alkaline components of the blood within certain narrow permissible limits. Even slight variations in the ABS affect enzyme activity and therefore alter the rate of biochemical processes, which ultimately alters the general condition of a patient [19, 20]. The study of the acid-base balance in the blood on day 1 of the study revealed compensated metabolic acidosis due to the lack of bases, which was the result of spinal shock in the majority of patients in both groups (Table 3). Later on, acid-base balance shifted toward alkalemia with the development of compensated metabolic alkalosis due to increased concentration of the actual bicarbonate.

Group A patients needed much longer stay in the intensive care unit ($P<0.05$) and in the hospital ($P<0.01$). Hospital mortality was 8 (15.4%) of 52 patients included in this study. High incidence of organ dysfunction and sepsis determined higher hospital mortality in group A patients. According to the literature data, the mortality rate associated with

Таблица 4. Результаты интенсивной терапии в группах наблюдения.
Table 4. Results of intensive care in the study groups.

Parameters	Values of parameters in groups of patients	
	A	B
Incidence of pneumonia, <i>n</i> (%)	26 (70.3%)	5 (33.3%)
Duration of stay in ICU, days	30.1±23.1	14.2±16*
Duration of hospital treatment, days	52±38.1	29±16.4*
Number of deaths, <i>n</i> (%)	7 (18.9%)	1 (6.7%)

Note: * — the significance of differences between groups A and B, $P<0.05$.

Примечание: Incidence of pneumonia — частота развития пневмонии. Здесь и для табл. 6: Duration of stay in ICU — длительность нахождения в ОРИТ; Duration of hospital treatment — длительность стационарного лечения; Number of deaths — количество летальных исходов. Здесь и для табл. 5: patients — больные. * — достоверность различий между группами A и B, $p<0,05$.

Таблица 5. Распределение больных с развитием вентилятор-ассоциированной пневмонией и сепсисом.
Table 5. Distribution of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis.

Parameters	Values of parameters in groups of patients	
	1 (pneumonia), <i>n</i> =21	2 (pneumonia+sepsis), <i>n</i> =9
Age, years	31.8±14.2	37.2±12.4
Level of spinal injury, <i>n</i> (%)	C4—C5	14 (66.7%)
	C6—C7	7 (33.3%)
Spinal cord injury, <i>n</i> (%)	ASIA A	8 (88.9%)
	ASIA B	1 (11.1%)
Duration of mechanical ventilation, days	26.5±20.4	35.6±23.6
Duration of stay in ICU, days	34.3±22.1	38.3±26.8
Duration of hospital treatment, days	65.9±36.6	46.7±40.9*
Number of deaths, <i>n</i> (%)	—	7 (77.8%)

Note: * — the significance of differences between groups, $P<0.05$.

Примечание: Age, years — возраст, годы; Spinal cord injury — повреждение спинного мозга; Duration of mechanical ventilation — длительность искусственной вентиляции легких; pneumonia+sepsis — пневмония+сепсис. * — достоверность различий между группами, $p<0,05$.

менную функции легких в остром периоде позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела позвоночника нами проведен сравнительный анализ клинических показателей у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией — группа 1 и вентилятор-ассоциированной пневмонией, осложненной сепсисом — группа 2. Основные исследуемые характеристики в исследуемых группах представлены в табл. 5. Диагноз вентилятор-ассоциированной пневмонии выставляли на основании появления «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме легких через 48 часов после начала ИВЛ в сочетании с лихорадкой, лейкоцитозом, выделением гнойной мокроты и патогенных микроорганизмов по данным микробиологического исследования аспирата из трахеобронхиального дерева [21, 22]. Диагностика сепсиса проводилась согласно критериям Американского колледжа пульмонологов и общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM [23, 24].

Как следует из табл. 5 больные группы 2 были более старшего возраста ($p>0,05$), у них преобладали травма позвоночника на уровне C4—C5 и степень повреждения спинного мозга ASIA A.

В 1-е сутки наблюдения тяжесть состояния между группами по шкалам APACHE II и SOFA

complicated cervical spinal cord injury is 18—48,3% [4, 9—10]. The results of intensive care in the study groups are shown in Table 4.

In order to determine the influence of the severity of lung injury on the biomechanical and gas exchange function of the lungs in acute period of cervical cord injury, we carried out a comparative analysis of clinical parameters in patients with ventilator-associated pneumonia (group 1) and ventilator-associated pneumonia complicated by sepsis (group 2). The main studied characteristics in the study groups are shown in Table 5. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia was established on the basis of the appearance of «fresh» focal-infiltrative changes on chest radiography 48 hours after the beginning of mechanical ventilation in combination with fever, leukocytosis, and purulent expectoration with pathogens according to the microbiological examination of tracheobronchial tree aspirate [21, 22]. Diagnosis of sepsis was conducted according to the criteria of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine, ACCP/SCCM [23, 24].

As shown in Table 5, group 1 and group 2 patients were of similar ages ($P>0.05$). In these patients the traumatic spinal injuries at C4—C5 and ASIA A level of spinal cord injury were similarly occurred.

Таблица 6. Динамика тяжести состояния, показателей респираторного паттерна и газообмена.
Table 6. Dynamics of severity state and parameters of respiratory pattern and gas exchange.

Parameters	Groups	Values of parameters on the days of study				
		1 st	3 ^d	7 th	10 th	15 th
APACHE II score	1	9.5±2.9	9.9±2.3	9.5±2.5	9.4±2.2	8.7±2.5
	2	10±2.1	12.4±2.4*	14.4±4.4*	17.2±7.5*	18.9±7.3*
SOFA score	1	2.9±1.9	3.3±1.9	3.1±2.1	2.6±1.5	2.2±1.7
	2	3.2±2.1	4.8±1.4#	5.7±1.3*	5.9±2.6*	7.3±2.8*
PIP, mbar	1	13.2±4.1	16.3±6	17.3±6.7	19.1±7.1	18.5±6.4
	2	17.3±9.7	21.7±6.7#	22.7±6.6#	24.7±6.8	24±6.3
Vt, ml/kg	1	7.6±1.7	7.8±1.8	7.9±1.6	8.2±1.4	8.4±1.2
	2	6.9±0.7	7.4±1.2	7.4±1	7.7±0.7	7.3±0.9
F, breaths/min	1	15.2±1.8	17±3.3	16.9±2.2	17.1±3.1	17±3.1
	2	16.1±4.2	18.4±3.8	20.6±3.1*	20.6±3.2*	22.2±3.9*
MV, l/min	1	8.5±1.3	9.9±1.9	9.7±1.4	10.7±2.8	10.6±2.5
	2	8.9±2.3	10.8±3.1	11.9±1.8*	12.3±1.3#	12.6±1.6#
PEEP, mbar	1	5.6±1.7	7.8±2.4	8.2±3.4	9±2.3	8.4±2.4
	2	6.4±2.7	8.7±2.4	9.1±2.8	9.4±2.6	9.7±2.8
Cstat, ml/mbar	1	75.3±21.4	73.7±27.3*	70.7±23.1*	70.2±23.8*	68.1±20.9*
	2	65.7±28.1	47.6±14.9	43.4±11.2	45.6±18.4	43.3±19.9
PaO ₂ , mm Hg	1	127±38	134±41.7#	127±32#	130±33.4	128±34
	2	116±53	105±30.2	101±27	115±27.5	109±48
FiO ₂ , %	1	0.4±0.08	0.45±0.07	0.42±0.11	0.44±0.09	0.42±0.09
	2	0.4±0.13	0.5±0.1	0.5±0.13	0.58±0.17*	0.6±0.13*
OI	1	318±90	305±107#	314±75.9*	309±106#	316±90.6*
	2	312±136	222±93	214±72.5	215±90.6	191±99.7
AaDO ₂ , mm Hg	1	110±56.8	142±68.5	121±77.5	137±82.2	119±67.6
	2	132±103	202±74.4*	227±64.2*	259±123*	269±113*
SaO ₂ , %	1	98.1±2.1	98.4±1.9#	98.3±1.4	98.5±1.4	98.6±1.1
	2	96.8±3.5	97±2.2	96.4±3.2	97.3±2.4	94.9±5.8
PaCO ₂ , mm Hg	1	36.8±6.6	38.2±4.5	36.6±7.9	34±8.7	37.5±4.6
	2	32.1±5.1	34.4±9.3	43.6±23.3	45.4±16.5#	43.4±18.8

Note: # — the significance of differences between groups; $P<0.05$, * — the significance of differences between groups, $P<0.01$.

Примечание: # — достоверность различий между группами, $p<0.05$; * — достоверность различий между группами, $p<0.01$.

достоверно не отличалась ($p>0.05$) (табл. 6). Дальнейшее течение заболевания у больных 2 группы характеризовалось увеличением баллов к 15 суткам по шкале APACHE II почти в 2 раза, а по шкале SOFA в 2,3 раза. При сравнительном исследовании у больных 2 группы достоверно более высокий балл по интегральным шкалам был на 3-и, 7-е, 10-е и 15-е сутки ($p<0.05$). Анализ механических свойств легких и показателей газообмена выявил отсутствие достоверных различий между группами в 1-е сутки наблюдения ($p>0.05$) (табл. 6). В дальнейшем, у больных 2 группы достоверно более низкие показатели торакопульмональной податливости, индекса оксигенации и более высокие значения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду были отмечены на всех последующих этапах наблюдения. Причинами зарегистрированных изменений, по нашему мнению, явилось снижение эластичности легких, вследствие инфильтрации и уплотнения легких на фоне интерстициального отека и коллапса альвеол, что согласуется с сообщениями других исследователей [25–27]. Тяжелое состояние больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, осложненной сепсисом, прогрессивно нарастающее в динамике, сопровождалось ухудшением би-

On day 1 of the study, there was no significant difference between the groups in the severity of condition according to APACHE II and SOFA scores ($P>0.05$) (Table 6). The further course of the disease in group 2 patients was characterized by almost two-fold increase in APACHE II score and 2.3-fold increase in SOFA score by day 15. A comparative study has shown significantly higher scores on the integral scales on days 3, 7, 10, and 15 ($P<0.05$) in group 2 patients. Analysis of the mechanical properties of the lungs and gas exchange parameters revealed no significant differences between the groups on day 1 of the study ($P>0.05$) (Table 6). Later on, group 2 patients demonstrated significantly lower values of thoracopulmonary compliance, oxygenation index, and higher values of the alveolar-arterial oxygen pressure difference in all subsequent stages of the study. In our opinion, the recorded changes were caused by decreased lung compliance due to infiltration and in duration of the lungs along with interstitial pulmonary edema and alveolar collapse, which is consistent with reports of other investigators [25–27]. Severe condition of patients with ventilator-associated pneumonia complicated by sepsis progressively increased over time and was accompanied by deterioration of biomechanical

омеханических свойств легких, нарастанием параметров респираторной поддержки и нарушением газообменной функции легких. Следствием прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне тяжелого инфекционного токсикоза у 7 (77,8%) больных группы 2 наступил летальный исход (табл. 5). Тогда как у больных группы 1 летальных исходов не было. При этом 28-дневная летальность у больных группы 2 составила 71,4%, что объясняет более длительные сроки стационарного лечения больных группы 1. Как сообщает Berlly дыхательная недостаточность является причиной смертности среди пациентов с острым повреждением спинного мозга в 86% случаях [8]. Данные других литературных источников подтверждают, что легочные осложнения являются ведущими причинами смерти у пострадавших с осложненной травмой шейного отдела спинного мозга [4, 6, 8–13, 16–18].

Заключение

Осложненная травма шейного отдела позвоночника типа ASIA A и ASIA B определяет наличие дыхательной недостаточности нейрогенного генеза. Подобные респираторные нарушения регистрируются в 91,4% случаев у пациентов с неврологическим дефицитом ASIA A и в 53,3% случаев у пациентов с неврологическим дефицитом ASIA B. Присоединение инфекционных бронхолегочных осложнений — пневмонии, усугубляет течение дыхательной недостаточности у пациентов с ASIA A в 70,3%, с ASIA B в 33,3% случаев. Развитие пульмогенного сепсиса у больных с ПСМТ шейного отдела, осложненной вентилятор-ассоциированной пневмонией, приводит к ухудшению биомеханических и газообменной функций легких и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания в 77,8% случаев. Высокая частота респираторных нарушений у пациентов с осложненной травмой шейного отдела позвоночника требует своевременного при-

properties of the lungs, the growth of the respiratory support parameters, and disturbance of gas exchange function of the lungs. Progressive multiple organ failure with underlying severe infectious toxicosis resulted in lethal outcome in 7 (77.8%) group 2 patients (Table 5), while there were no lethal outcomes in group 1 patients. The 28-day mortality in group 2 patients was 71.4%, which explains longer inpatient treatment of group 1 patients. According to Berly [8], respiratory failure is the cause of death among patients with acute spinal cord injury in 86% of cases. Data from other literary sources suggest that pulmonary complications are the leading causes of death in patients with complicated cervical spinal cord injury [4, 6, 8–13, 16–18].

Conclusion

Complicated ASIA A and ASIA B cervical spine injuries determine the presence of respiratory failure of neurogenic origin. These respiratory disorders are registered in 91.4% of patients with ASIA A grade and in 53.3% of patients with ASIA B grade of neurological deficit. Addition of infectious bronchopulmonary complication in the form of pneumonia aggravates respiratory failure in patients with ASIA A injury in 70.3%, in those with ASIA B — in 33.3% of cases. Development of pulmonogenic sepsis in patients with cervical spinal cord injury leads to deterioration of the biomechanical and gas exchange functions of the lungs and increases the likelihood of an unfavorable outcome of the disease in 77.8% of cases. The high incidence of respiratory failure in patients with complicated cervical spine injury requires in-time decision making on the requirement of ventilatory support, specifically, in patients with complete spinal cord injury.

ятия решения о необходимости респираторной поддержки, особенно у пациентов с полным повреждением спинного мозга.

Литература

1. Рerих В.В., Ластевский А.Д. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2007; 1: 13–20.
2. Луцик А.А., Рerих В.В., Бондаренко Г.Ю., Карпенко В.С. Позвоночно-спинномозговая травма (классификационная характеристика, хирургическое лечение). Учебное пособие. Новокузнецк: Высшее образование; 2011.
3. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
4. Баринов А.Н., Кондаков Е.Н., Яковенко И.В. Выживаемость и летальность при острой позвоночно-спинномозговой травме в Архангельской области. *Экология человека*. 2011; 8: 51–55.
5. Баринов А.Н., Кондаков Е.Н. Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области. *Нейрохирургия*. 2011; 3: 73–78.
6. Осинцев В.В., Худяев А.Т. Анализ летальности при повреждениях шейного отдела позвоночника. *Тeний ортопeди*. 2003; 2: 80–81.
7. Hassid V.J., Schinco M.A., Tepas J.J., Griffen M.M., Murphy T.L., Frykberg E.R., Kerwin A.J. Definitive establishment of airway control is

References

1. Rerikh V.V., Lastevsky A.D. Khirurgicheskoe lechenie povrezhdenii nizhneshainogo otdela pozvonochnika. [Surgery for lower cervical spine injuries]. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2007; 1: 13–20. [In Russ.]
2. Lutsik A.A., Rerikh V.V., Bondarenko G.Yu., Karpenko V.S. Pozvonochno-spinnomozgovaya travma (klassifikatsionnaya kharakteristika, khirurgicheskoe lechenie). Uchebnoe posobie. [Spinal trauma (classification, surgical treatment). Manual]. Novokuznetsk: Vyssheye Obrazovanie; 2011. [In Russ.]
3. Gelfand B.R., Saltanov A.I. (red.). Intensivnaya terapiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Intensive therapy. National manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [In Russ.]
4. Barinov A.N., Kondakov E.N., Yakovenko I.V. Vyzhivaemost i letalnost pri ostroi pozvonochno-spinnomozgovoi travme v Arkhangel'skoi oblasti. [Survival and lethality in acute vertebral-cerebrospinal injuries in Arkhangelsk Region]. *Ekologiya Cheloveka*. 2011; 8: 51–55. [In Russ.]
5. Barinov A.N., Kondakov E.N. Organizatsiya pomoshchi postradavshim s pozvonochno-spinnomozgovoi travmoy v Arkhangel'skoi oblasti. [Health care organization for patients with spinal trauma in the Arkhangelsk Region]. *Neirokhirurgiya*. 2011; 3: 73–78. [In Russ.]

- critical for optimal outcome in lower cervical spinal cord injury. *J. Trauma*. 2008; 65 (6): 1328–1332. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31818d07e4>. PMID: 19077622
8. Berly M., Shem K. Respiratory management during the first five days after spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 2007; 30 (4): 309–318. PMID: 17853652
 9. Ryken T.C., Hurlbert R.J., Hadley M.N., Aarabi B., Dhall S.S., Gelb D.E., Rozzelle C.J., Theodore N., Walters B.C. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013; 72 (Suppl 2): 84–92. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318276ee16>. PMID: 23417181
 10. Como J.J., Sutton E.R., McCunn M., Dutton R.P., Johnson S.B., Aarabi B., Scalea T.M. Characterizing the need for mechanical ventilation following cervical spinal cord injury with neurologic deficit. *J. Trauma*. 2005; 59 (4): 912–916. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000187660.03742.a6>. PMID: 16374281
 11. Berney S.C., Gordon I.R., Opdam H.I., Denehy L. A classification and regression tree to assist clinical decision making in airway management for patients with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011; 49 (2): 244–250. <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.97>. PMID: 20697418
 12. Berney S., Bragge P., Granger C., Opdam H., Denehy L. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2011; 49 (1): 17–29. <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.39>. PMID: 20404832
 13. Casha S., Christie S. A systematic review of intensive cardiopulmonary management after spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 2011; 28 (8): 1479–1495. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.1156>. PMID: 20030558
 14. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Неведов А.В. Основы респираторной поддержки. СПб.: Человек: 2008: 208.
 15. Форд П., Терон А. Повреждения шейного отдела позвоночника. В кн.: Недашковский Э.В., Кузков В.В. (ред.). Основы интенсивной терапии. Северодвинск: 2014: 197–209.
 16. Бажанов С.П., Ульянов В.Ю., Макаркина Е.В., Островский В.В., Норкин И.А., Щуковский В.В. Мультидисциплинарный подход в профилактике и лечении бронхолегочных осложнений в остром периоде многоуровневой нестабильной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга. *Хирургия позвоночника*. 2012; 3: 67–71.
 17. Норкин И.А., Щуковский В.В., Ульянов В.Ю., Макаркина Е.В., Островский В.В. Клинические особенности и тактика лечения пациентов с бронхолегочными осложнениями в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы. *Хирургия позвоночника*. 2009; 3: 75–78.
 18. Ульянов В.Ю., Норкин И.А., Макаркина Е.В., Щуковский В.В. Антибактериальная терапия бронхолегочных осложнений у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2010; 3: 72–76.
 19. Деметьева И.И. Клинические аспекты состояния и регуляции кислотно-основного гомеостаза. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2002: 80.
 20. Лукьянов Д.С., Лебедева М.Н., Рахматилев Ш.Н., Шевченко В.П., Рерих В.В. Особенности газообмена в ходе многоэтапных хирургических вмешательств при травматических повреждениях позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2012; 2: 79–86.
 21. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: 2009: 92.
 22. Егорова Н.И., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>
 23. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. М.: Литтерра; 2006: 176.
 24. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.Н., Долих В.Т., Яковлева В.И. Сепсис: клинико-патфизиологические аспекты интенсивной терапии. Руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек; 2004: 291.
 25. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС-патогенез и терапевтические мишени. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59 (4): 45–52. PMID: 25549486
 26. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление объем» или транспульмональное давление? *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59 (4): 53–59. PMID: 25549487
 27. Вьжилина М.А., Мизиков В.М., Сандриков В.А., Лукьянов М.В., Титов В.А., Жукова С.Г., Паршин В.Д., Рябова О.С., Курилова О.А., Алексеев А.В., Буныатян А.А. Современные особенности респираторного обеспечения в торакальной хирургии. Традиционные проблемы и инновационные решения (опыт более 2 тыс. анестезий). *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 58 (2): 34–40. PMID: 24000649
 28. Osintsev V.V., Khudyaev A.T. Analiz letalnosti pri povrezhdeniyakh sheynogo otdela pozvonochnika. [The lethality analysis for injuries of the cervical spine]. *Genii Ortopedii*. 2003; 2: 80–81. [In Russ.]
 29. Hassid V.J., Schinco M.A., Tepas J.J., Griffen M.M., Murphy T.L., Frykberg E.R., Kerwin A.J. Definitive establishment of airway control is critical for optimal outcome in lower cervical spinal cord injury. *J. Trauma*. 2008; 65 (6): 1328–1332. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31818d07e4>. PMID: 19077622
 30. Berly M., Shem K. Respiratory management during the first five days after spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 2007; 30 (4): 309–318. PMID: 17853652
 31. Ryken T.C., Hurlbert R.J., Hadley M.N., Aarabi B., Dhall S.S., Gelb D.E., Rozzelle C.J., Theodore N., Walters B.C. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013; 72 (Suppl 2): 84–92. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318276ee16>. PMID: 23417181
 32. Como J.J., Sutton E.R., McCunn M., Dutton R.P., Johnson S.B., Aarabi B., Scalea T.M. Characterizing the need for mechanical ventilation following cervical spinal cord injury with neurologic deficit. *J. Trauma*. 2005; 59 (4): 912–916. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000187660.03742.a6>. PMID: 16374281
 33. Berney S.C., Gordon I.R., Opdam H.I., Denehy L. A classification and regression tree to assist clinical decision making in airway management for patients with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011; 49 (2): 244–250. <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.97>. PMID: 20697418
 34. Berney S., Bragge P., Granger C., Opdam H., Denehy L. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2011; 49 (1): 17–29. <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2010.39>. PMID: 20404832
 35. Casha S., Christie S. A systematic review of intensive cardiopulmonary management after spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 2011; 28 (8): 1479–1495. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.1156>. PMID: 20030558
 36. Lebedinsky K.M., Mazurok V.A., Nefedov A.V. Osnovy respiratornoi podderzhki. [Basics of respiratory support]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2008: 208. [In Russ.]
 37. Ford P., Teron A. Povrezhdeniya sheynogo otdela pozvonochnika. V kn.: Nedashkovsky E.V., Kuzkov V.V. (red.). Osnovy intensivnoy terapii. [Cervical spinal trauma. In: Nedashkovsky E.V., Kuzkov V.V. (eds.). Basics of intensive therapy]. Severodvinsk; 2014: 197–209. [In Russ.]
 38. Bazhanov S.P., Ulyanov V.Yu., Makarkina E.V., Ostrovsky V.V., Norkin I.A., Shchukovskiy V.V. Multidistsiplinarniy podkhod v profilaktike i lechenii bronkholegichnykh oslozhnenii v ostrom periode mnogourovnevnoy nestabilnoi travmy sheynogo otdela pozvonochnika i spinnogo mozga. [A multidisciplinary approach to prevention and treatment of bronchopulmonary complications in the acute period of multilevel unstable cervical spine and spinal cord injury]. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2012; 3: 67–71. [In Russ.]
 39. Norkin I.A., Shchukovskiy V.V., Ulyanov V.Yu., Makarkina E.V., Ostrovsky V.V. Klinicheskie osobennosti i takтика lecheniya patsientov s bronkholegichnymi oslozhneniyami v ostrom i ranнем periodakh pozvonochno-spinnomozgovoy travmy. [Clinical features and treatment approach for patients with bronchopulmonary complications in acute and early periods of the spine and spinal cord injury]. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2009; 3: 75–78. [In Russ.]
 40. Ulyanov V.Yu., Norkin I.A., Makarkina E.V., Shchukovskiy V.V. Antibakterialnaya terapiya bronkholegichnykh oslozhnenii u patsientov s travmoy sheynogo otdela pozvonochnika. [Antibacterial therapy of bronchopulmonary complications]. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2010; 3: 72–76. [In Russ.]
 41. Dementyeva I.I. Klinicheskie aspekty sostoyaniya i regulatsii kislotno-osnovnogo gomeostaza. [Clinical aspects of acid-base state and regulation]. Moscow: UNIMED-press; 2002: 80. [In Russ.]
 42. Lukyanov D.S., Lebedeva M.N., Rakhmatilov Sh.N., Shevchenko V.P., Rerikh V.V. Osobennosti gazoobmena v khode mnogoetapnykh khirurgicheskikh vmeshatelstv pri travmaticheskikh povrezhdeniyakh pozvonochnika. [Features of gas exchange during multistage surgical intervention for traumatic spine injury]. *Khirurgiya Pozvonochnika*. 2012; 2: 79–86. [In Russ.]
 43. Chuchalin A.G., Gelfand B.R. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossijskie natsionalnye rekomendatsii. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow; 2009: 92. [In Russ.]
 44. Egorova N.I., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Ventilator-assotsirovannaya pnevmoniya: diagnostika, profilaktika, lechenie (sovremennoe sostoyanie voprosa). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, prevention, treatment (state-of-the-art of the problem)]. *General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-79>. [In Russ.]
 45. Savelyev V.S., Gelfand B.R. Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologo-anatomicheskaya diagnostika. [Sepsis in the beginning of 21st century. Classification, diagnosis and treatment. Pathological diagnostics]. Moscow: Litterra; 2006: 176. [In Russ.]

Поступила 30.11.15

24. Moroz V.V., Lukach V.N., Shifman E.N., Dolgikh V.T., Yakovleva V.I. Sepsis: kliniko-patofiziologicheskie aspekty intensivnoi terapii. Rukovodstvo dlya vrachei. [Sepsis: clinical and pathological aspects of intensive therapy. Manual for physicians]. Petrozavodsk: IntelTek; 2004: 291. [In Russ.]
25. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M. ORDS-patogenez i terapevticheskie misheni. [Pathogenesis and target therapy of acute respiratory distress syndrome]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 59 (4): 45–52. PMID: 25549486. [In Russ.]
26. Yaroshetsky A.I., Protsenko D.N., Rezepov N.A., Gelfand B.R. Nastroika polozhitelnogo davleniya kontsa vydokha pri parenkhimatoznoi ODN: staticheskaya petlya «davlenie-obyem» ili transpulmonalnoe davlenie? [Positive end-expiratory pressure adjustment in parenchymal respiratory failure: static pressure-volume loop or transpulmonary pressure?]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 59 (4): 53–59. PMID: 25549487. [In Russ.]
27. Vyzhigina M.A., Mizikov V.M., Sandrikov V.A., Lukyanov M.V., Titov V.A., Zhukova S.G., Parshin V.D., Ryabova O.S., Kurilova O.A., Alekseyev A.V., Bunyatyan A.A. Sovremennye osobennosti respiratornogo obespecheniya v torakalnoi khirurgii. Traditsionnye problemy i innovatsionnye resheniya (opyt bolee 2 tysyach anestezi). [Respiratory support in anaesthetic management for thoracic surgery and their comparative characteristics: over 2000 anaesthesia experience]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 58 (2): 34–40. PMID: 24000649. [In Russ.]

Submitted 30.11.15

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

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.*

ВЫБОР РЕЖИМА ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ

А. Н. Кудрявцев, В. В. Кулабухов, А. Г. Чижов

Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

The Selection Of Hemofiltration Regimen In Sepsis

A. N. Kudryavtsev, V. V. Kulabukhov, A. G. Chizhov

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia,
27, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

В статье представлены результаты применения различных режимов высокообъемной гемофильтрации у больных хирургического профиля с сепсисом.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом за счет включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

Материалы и методы. Наблюдали 46 больных. У 24-х — проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию (IHVN) с объемом замещения 100 мл/кг/час в течение 4 часов. У 22-х больных проводили продленную высокообъемную гемофильтрацию (CHVN), доза фильтрации — 50 мл/кг/час, длительность 48 часов.

Результаты. В группе IHVN 28-дневная летальность составила 29,2%, что значительно отличалось от группы CHVN (40,9%, соответственно). В ходе исследования были выявлены противопоказания к проведению IHVN у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м².

Заключение. На основании полученных данных можно полагать, что проведение IHVN показано пациентам с септическим шоком с индексом массы тела менее 25 кг/м². При проведении IHVN у больных с индексом массы тела более 25 кг/м² обязательным условием выполнения процедуры является поддержание скорости кровотока в пределах 320–350 мл/мин, что обеспечивает фракцию фильтрации не более 25% и предотвращает тромбирование гемофильтра. CHVN показана больным с тяжелым сепсисом, выраженностью органной дисфункции более 5,3 балла по шкале SOFA.

Ключевые слова: тяжелый сепсис; септический шок; высокообъемная гемофильтрация; компоненты системы комплемента; доза ультрафильтрации; режимы гемофильтрации; смертность

The results of a clinical trial using different high — volume hemofiltration regimens in surgical patients with sepsis is presented.

Objective: improvement the clinical outcomes by inclusion the various regimens of a high-volume hemofiltration in the intensive therapy of patients with sepsis and septic shock.

Materials and methods: The study enrolled 46 patients. Twenty-four patients underwent intermittent very high-volume hemofiltration (IHVN) with a replacement volume of 100 ml/kg/h for 4 hours and 22 patients were provided by continuous high-volume hemofiltration (CHVN) with an ultrafiltration dose of 50 ml/kg/h for 48 hours.

Results. In the IHVN group, 28-day mortality was 29,2% that was significantly differed from that in the CHVN group (40,9%). The investigation revealed that a body mass index of more than 25 kg/m² was a contraindications to IHVN.

Conclusion. There were positive changes in the patient's condition associated with the stabilization of the circulatory system and the normalization of the oxygen-transport function. These changes persisted during and after the IHVN and were similarly observed in the CHVN group. Patients with high body weight (more than 25 kg/m²) required special blood flow velocity regimen (320–350 ml per minute). Maintaining fraction of filtration for less than 25% and preventing thrombosis hemofilter during IHVN was crucial for effective treatment.

Адрес для корреспонденции:

Антон Кудрявцев
E-mail: katerpillar74@gmail.com

Correspondence to:

Mr. Anton Kudryavtsev
E-mail: katerpillar74@gmail.com

Key words: *sepsis; septic shock; high-volume hemofiltration; complement system components; ultrafiltration dose; hemofiltration regimens; mortality*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-43-55

Введение

Согласно современным представлениям сепсис является смертельно опасным патологическим процессом, проявлением которого является органная дисфункция, вызванная системной реакцией макроорганизма на инфекцию. В рутинной клинической практике выраженность органной дисфункции может быть оценена с использованием шкалы SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment — шкала оценки органной дисфункции при сепсисе) [1]. Сепсис объединяет в себе все универсальные механизмы критического состояния: необратимые расстройства метаболизма, интоксикационное повреждение органов и тканей, глобальный иммунологический конфликт. Рядом авторов синдром эндотоксикоза признается ведущим в патогенезе сепсиса [2]. В качестве наиболее характерной токсической субстанции при сепсисе выделяют продукты жизнедеятельности микрофлоры (экзо- и эндотоксины) изменяющие регуляторную систему организма, включающую биогенные амины, нейромедиаторы, тиреоидные и стероидные гормоны, антитела и иммунные комплексы, простагландины, факторы свертывающей и фибринолитической систем. Только соединений, объединенных под понятием «цитокины», можно выделить более 30: интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и т.д. [3]. К данной группе веществ относится и группа белков плазмы крови системы комплемента. Функция системы комплемента — активация процессов фагоцитоза и лизиса клеток (бактериальных и животных), которые атакуются антителами. В норме система комплемента находится в неактивном состоянии. При сепсисе она играет существенную повреждающую роль и характеризуется активацией провоспалительных цитокинов. Компоненты системы комплемента C3, C4 образуются в печени, макрофагах, фибробластах, лимфоидной ткани и коже. В ходе системного ответа на воспаление инфекционного генеза запускается альтернативный путь активации системы. Он отличается тем, что не нуждается в образовании комплекса антиген-антитело и стимулируется бактериальными антигенами, например, липополисахаридами. Активация завершается образованием мембрано-атакующего клеточного комплекса, что определяет массовый лизис не только бактериальных клеток, но и собственных клеток человека, находящихся в «зонах» активного ин-

Introduction

Sepsis is a lethal disease. According to current concept, sepsis is based on organ dysfunction caused by systemic response to infection. The organ dysfunction evaluation at two or more points on the SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) score can be related to increased mortality of patients with sepsis more than 10% [1].

Sepsis is a combination of the universal mechanisms of development of critical state: metabolic disorders, intoxication damage to organs and tissues, global immunological conflict. Endotoxemia is recognized as a leading part in the pathogenesis of sepsis [2]. The toxic substances in sepsis are purged by microflora vital activities (exo- and endotoxins) that alter the body's regulatory systems, including biogenic amine, neurotransmitters, thyroid and steroid hormones, antibodies, immune complexes, prostaglandins, factors of coagulation and fibrinolytic systems. We can call as «cytokines» more than 30 of these: interleukins, interferons, colony stimulating factors, tumor necrosis factor, etc. [3].

The complement system is a group of blood plasma proteins that consists of some 30 components. The functions of the complement system include activation processes of phagocytosis and lysis of cells (bacterial and animals) that are attacked by antibodies. In norm, the complement is in an inactive condition. In sepsis complement plays a significant role as one of the active pro-inflammatory factor. Components of complement (C3, C4) are produced by the liver, macrophages, fibroblasts, lymphoid tissue and skin.

Alternative pathway of complement is activated during systemic inflammatory response during infection. The antigen-antibody complexes and bacterial antigens such as lipopolysaccharides are stimulated by an alternative pathway. Activation creates attack complex of cell's membrane, which determines not only the massive lysis of bacterial cells, but also a person's own cells in the areas of active infection. The molecular mass of C3a component is about 10 000 Da, C4a — 11,200 Da. Satisfactory elimination the level of C3a and C4a components of the complement system may be achieved by high volume hemofiltration. Normal blood values (healthy volunteers) for C3a — 0.9–1.8 g/l, for C4a — 0.1–0.4 g/l [4]. Traditional detoxication infusion therapy can not to be used for toxins elimination at the failure of the natural ways to eliminate toxins, «capillary leak» syndrome, cardio-depressive syndrome, etc. [5]. Extracorporeal blood purification promotes correc-

фекционного процесса. Молекулярная масса С3а формы — около 10 000 Да, С4а — 11200 Да. Описана их удовлетворительная элиминация при высокообъемной гемофильтрации. Нормальные значения концентрации С3а и С4а в крови здоровых добровольцев 0,9–1,8 г/л, и 0,1–0,4 г/л соответственно [4].

Несостоятельность естественных путей элиминации токсинов, синдром «капиллярной утечки», кардиодепрессивный синдром при сепсисе не позволяют в полной мере использовать традиционную дезинтоксикационную инфузионную терапию [5]. Экстракорпоральное очищение крови способствует коррекции нарушений гомеостаза у данной категории больных. По данным некоторых исследований, от 67-и до 84-х процентов больных в отделениях реанимации нуждаются в проведении экстракорпоральной детоксикации [6–8]. С 1993 года гемофильтрация рассматривается как патогенетический метод лечения сепсиса и септического шока. В настоящее время сформулированы 2 наиболее эффективные стратегии гемофильтрации. Первая — продленная высокообъемная гемофильтрация (continuous high volume hemofiltration, CVHV) представляет собой непрерывное лечение (24–72 часа) с объемом замещения (дозой ультрафильтрации) 50–70 мл/кг в час. Вторая — интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration, IHVH) с дозой ультрафильтрации до 100–120 мл/кг в час проводится в течение 4–8 часов [9]. В последнее время накапливаются данные, указывающих на высокую клиническую эффективность указанных режимов гемофильтрации, что соотносится с повышением выживаемости больных с сепсисом [10–16]. Исследовательская практика породила ряд вопросов, касающихся практического применения данных режимов у больных сепсисом. Для их разрешения было предпринято рандомизированное проспективное клиническое исследование, оценивающее эффективность включения процедур непрерывной гемофильтрации большого объема и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации в комплексную терапию сепсиса у больных хирургического профиля. Исследование включало: 1) изучение динамики системного ответа на воспаление, ассоциированного с бактериальной инфекцией у больных с сепсисом в ходе проведения CHVH и IHVH; 2) оценку степени изменения концентрации провоспалительных цитокинов (С3а; С4а компоненты комплемента на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации; 3) выявление изменения выраженности органной дисфункции; 4) описание технических особенностей проведения CHVH и IHVH у больных с сепсисом; 5) выработку рекомендации к применению различных режимов высокообъем-

tion of homeostasis in these patients. Patients in intensive care units require extracorporeal detoxification in 67–84% cases [6–8]. Hemofiltration has been considered as pathogenetic treatment of sepsis and septic shock since 1993. Currently, the two most effective hemofiltration strategies are employed: (a) continuous treatment with volume replacement (ultrafiltration dose) 50–70 mL / kg per hour during 24–72 hours (continuous high volume hemofiltration, CVHV) and (b) intermittent high volume hemofiltration (IHVH) with ultrafiltration dose to 100–120 ml / kg per hour for 4–8 hours [9]. Recent data demonstrate high clinical efficacy of these regimens of hemofiltration, which correlate with improved survival in patients with sepsis [10–18]. Research practice provides a number of problems related to the practical application of these hemofiltration regimens in patients with sepsis. The randomized prospective clinical study was undertaken to resolve them. The tasks of the research included:

1. Investigate the dynamics of systemic inflammatory response in patients with sepsis and septic shock in the course of CHVH and IHVH.
2. To assess the degree of changes in concentrations of pro-inflammatory factors (C3a; S4a complement components) following the extracorporeal detoxification procedure.
3. Determine changes in clinical parameters of organ dysfunction.
4. Describe technical features of CHVH and IHVH in patients.
5. Develop recommendations for the use of different regimens of high volume hemofiltration in patients with sepsis and septic shock.

The aim of study was the improvement the clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock due to the inclusion in the intensive therapy of various regimens of high volume hemofiltration.

Materials and Methods

The study was approved by the Problem's Commission of the Anesthesiology and Intensive Care of the A. V. Vishnevsky Institute of Surgery as a part of the research program for developing and implementing the innovative methods of treatment of infectious complications of surgical wound, burns and pathological scarring. The additional consent by Local Ethics Committee has not been required.

The inclusion criterion was the presence of the sepsis in patient. Exclusion criteria were: agonal condition of the patient; uncontrollable external or internal bleeding; patient age below 18 years old.

The screening of patients was performed at admission to the Intensive Care Unit (ICU). Forty-eight patients were selected for this study. The intra-abdominal infection was observed in most cases as a source of sepsis. The intra-abdominal infection was formed as complication of surgical intervention for malignant tumors of the abdominal cavity in 23 patients (47.9%), infection complications of pancre-

ной гемофильтрации у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с сепсисом за счет включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено на заседании проблемной комиссии «Анестезиология-реаниматология» ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России как часть научно-исследовательской работы учреждения по разработке и внедрению инновационных методов лечения инфекционных осложнений ран, в том числе хирургических, ожогов и патологических рубцов с использованием инвазивных технологий, технологий и продуктов регенеративной медицины. Дополнительного согласия локального этического комитета на проведение исследования не требовалось.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациента сепсиса. Критерии исключения: агональное состояние больного; неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение; возраст пациента до 18 лет. Скрининг больных проводили при поступлении в отделение реаниматологии. Всего к участию в исследовании было отобрано 48 больных. В большинстве наблюдаемых случаев источником бактериальной инфекции являлся интраабдоминальный очаг. У 23 (47,9%) больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости он сформировался в ходе осложненного течения послеоперационного периода, а у 16 больных (33,3%) — ввиду развития панкреонекроза в фазе гнойно-септических осложнений. У 9 (18,8%) больных источником сепсиса являлся инвазивный инфекционный процесс в зоне термического поражения.

При поступлении больных были выявлены: гипертермия 38,4 (SD 0,2)°C, тахикардия 95,1 (SD 5,4) ударов в минуту, артериальная гипотензия АД_{ср} 63,6 (SD 4,6) мм рт. ст. Из лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа отмечали наличие у больных лейкоцитоза $10,7 (SD 4,8) \times 10^9$ л, при этом незрелые формы составляли 18,9 (SD 4,3)%, повышение уровня прокальцитонина (PCT) — 4,6 (SD 2,1) нг/мл. В среднем показатели гликемии у поступающих больных составили 8,8 (SD 0,4) ммоль/л. У всех отобранных в исследование больных отмечали наличие органной дисфункции. Среднее артериальное давление составляло 59,3 (SD 4,58) мм рт. ст., сатурация центральной венозной крови (SVO₂) — 63,21 (SD 5,99)%. Содержание лактата в артериальной крови составляло в среднем 2,96 (SD 0,63) ммоль/л. Отмечали также тяжелую артериальную гипоксемию со снижением индекса оксигенации до 201,51 (SD 50,92) мм рт. ст. На момент поступления у больных было обнаружено повышение МНО 2,1 (SD 0,7), средний уровень креатинина достигал 172,1 (SD 9,6) мкмоль/л, а мочевины 17,6 (SD 6,6) ммоль/л.

В ходе первых 60 минут пребывания в отделении реанимации у 2-х больных (1 больной с перитонитом и 1 больной с раневой инфекцией в области термического поражения) было отмечено развитие кровотечения,

атический некроз в 16 пациентах (33,3%). The burn wound infection was the source of sepsis in 9 patients (18,8%).

Clinical signs of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) included hyperthermia 38.4 (SD 0.2)°C, tachycardia 95.1 (SD 5.4) beats per minute, hypotension — MAP 63.6 (SD 4.6) mmHg. Laboratory signs of SIRS included increased level of leukocytes more than $10.7 (SD 4.8) \times 10^9$ l (with «young neutrophils» of 18.9 (SD 4.3)%), raised level of procalcitonin (PCT) — 4.6 (SD 2.1) ng/mL. The average level of glucose was 8.8 (SD 0.4) mmol/L. The organ dysfunction have been found in all patients during the study. The mean arterial pressure was 59.3 (SD 4.58) mm Hg. The oxygen saturation of central venous blood was 63.21 (SD 5.99)%. The level of lactate in arterial blood was 2.96 (SD 0.63) mmol/L. Tachycardia was observed in all patients. The index of oxygenation was decreased to 201.51 (SD 50.92) mmHg. We observed the elevated values of International Normalized Ratio (INR) to 2.1 (SD 0.7). The average creatinine level was 172.1 (SD 9.6) mmol/l, and the urea level was 17.6 (SD 6.6) mmol/l.

The bleeding was observed in 2 patients (1 patient with peritonitis and 1 patient with burn wound infection) during the first 60 minutes after ICU admission. The surgery was required in these patients and they were excluded from the study.

All 46 patients (15 women, 31 men, average age 63.2 (SD 11.8)), were divided by an adaptive randomization with the aid of a random number generator into two groups. Starting therapy combined with IHVH comprised the first group ($n=24$). The dose of filtration was 100 ml/kg/hour for 4 hours in the first group. The complex intensive therapy included CHVH (dose of filtration was 50 ml/kg/hour for 48 hours) was implemented in the second group of patients ($n=22$). The hemofiltration was started one hour after the admission of patients from both groups.

The average rate of the simplified assessment of acute disorders of physiological parameters (Simplified Acute Physiology Score, SAPS3) was 72.9 (SD 11.0) points at the time of admission to the ICU. The forecast of lethality reached the level 67.6% (SD 17.4). The average value of SOFA (Sepsis-related Organ Failure) scores was 7.4 (SD 0.9) points.

The surgical treatment was performed for all patients in the study prior to transfer to the intensive care unit.

Hemofiltration started 60 minutes after admission to ICU after the completion of the screening time.

Hemofiltration was performed by veno-venous access, mainly through the femoral vein with a diameter of double-lumen dialysis catheter 13.5–14F. All patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination. Statistically significant decrease in predicted mortality in this patient group served as indirect measure of treatment efficiency.

The complex intensive therapy was performed in all involved patients in accordance to recommendations of the Surviving Sepsis Campaign, 2008–2012 [19]. Discharges of the alleged source of infection were undergone by microbiological examination. Microbial associations were detected in 46.4% of cases. Gram-negative microorganisms dominated. *Pseudomonas aeruginosa* kept the leading position in a high diagnostic titer — 10^7 – 10^9 CFU/g. The Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was observed in 17 cases. Fungal flora was also isolated in 17

Таблица 1. Интегральная оценка органной дисфункции по шкале SOFA.
Table 1. The integral assessment of organ dysfunction by SOFA.

SOFA, score in the groups		P-level
IHVH	CHVH	
7.5 (SD 1.37)	7.4 (SD 0,01)	P>0.10

Note: CHVH — Continuous High Volume Hemofiltration; IHVH — Intermittent High Volume Hemofiltration.

Примечание: Score in groups — баллы в группах. Здесь, для табл. 2, 3 и рис. 1, 2: CHVH — непрерывная гемофильтрация большого объема; IHVH — интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация.

потребовавшего проведения оперативного вмешательства, они были исключены из исследования.

Включенные в исследование больные, 46 человек (15 женщин, 31 мужчина, средний возраст 63,2 (SD11,8)), были разделены методом адаптивной рандомизации с использованием генератора случайных чисел на 2 группы. В 1-й группе (24 человека—группа IHVH) лечение сочетали с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией (доза фильтрации 100 мл/кг/час) в течение 4 часов. У 2-й группы больных (22 человека — группа CHVH) на фоне комплексной интенсивной терапии проводили продленную высокообъемную гемофильтрацию (доза фильтрации 50 мл/кг/час) в течение 48 часов. На момент поступления в отделение реаниматологии средние показатели упрощенной шкалы оценки острых расстройств физиологических параметров SAPS3 (Simplified Acute Physiology Score) составили 72,9 (SD11,0) баллов. Прогноз летальности достигал уровня 67,6% (SD17,4). Средняя оценка органной недостаточности составила по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 7,4 (SD 0,9) балла (табл. 1).

Всем поступившим пациентам, до момента перевода в отделение реанимации, были выполнены санирующие оперативные вмешательства различной степени сложности.

Гемофильтрацию начинали через 60 минут от момента поступления в отделение. В независимости от режима, использовали вено-венозный доступ, преимущественно через бедренную вену (диаметр двухпросветного диализного катетера 13,5—14F). Больным проводили всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Прямым критерием эффективности служило статистически значимое снижение прогнозируемой летальности в данной группе больных.

Все участвующие в исследовании больные получали комплексную интенсивную терапию в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign: 2008-2012 [17]. Микробиологическому исследованию подвергли отделяемое предполагаемого источника инфекции. В 46,4% случаев выявляли микробные ассоциации, в которых преобладала грамотрицательная микрофлора. Ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре — 10^7 — 10^9 КОЕ/г. Наличие метициллин-резистентного золотистого стафилококка отмечали в 17-и случаях. Грибковая флора была выделена также в 17-и случаях, преобладали микроскопические грибы рода *Candida* подсемейства *albicans*, поп-*albicans* обнаружили в 3-х случаях.

Определение C3 и C4 компонентов комплемента проводили в пробах плазмы крови, взятых до и после

cases. *Candida albicans* dominated among the microscopically detected fungi. Other *Candida species* were detected only in three cases.

Quantification of the C3 and C4 components of complement were determined in plasma samples before and after hemofilter and also in specimens harvested from the effluent prior to extracorporeal detoxification and every hour for 4 hours after the procedure started. The samples were studied by immunoturbidimetric method using the biochemical analyzer «OLYMPUS AU 640». The efficiency of the hemofilter was assayed by standard methods. The urea was assayed for markers of low-molecular substances. Monitoring parameters of the hemofiltration was performed at the expense of hardware hemoprocessor. The level of transmembrane pressure (TMP) was recorded hourly in the study.

Microsoft Access database was used to register the data from the study. Statistical analysis was performed by «STATISTICA 6.0» software package (StatSoft, USA). Data were presented as Mean with a standard deviation (SD). The samples in the study compared to the mean value (*Mean*) measures the variability in the form of standard deviations (*SD*-standard deviation). We Non-parametric alternative to the *t*-test, Mann-Whitney *U*-Test, was employed or the Wilcoxon Matched Pairs Test for dependent variables was used where necessary. Differences in the shape of the data distribution in a categorized histograms were properly rated.

Results and Discussion

Hyperthermia, tachycardia and hypotension occupied the most important place in the structure of clinical conditions in the studied groups of patients. Average lactate levels were 2.4 (SD 1.6) mmol/l and 2.6 (SD 0.5) mmol/l at the beginning of hemofiltration in IHVH and CHVH groups, respectively. The levels of cardiac index values were low and amounted to 2.4 (SD 0.1) and 2.4 (SD 0.3) l/min/m² in groups IHVH and CHVH, respectively. The critically reduced oxygen consumption index was 74.7 (SD 14.5) and 75.8 (SD 15.9) ml/(min×m²) in groups, respectively. Vasopressor support was carried out in both groups. Norepinephrine doses were ranging from 0.08 to 0.43 mcg/kg/min. We found high levels of systemic vascular resistance index (SVRI) in both groups: 2700.7 (SD 62.9) in IHVH group and 2653.5 (SD 196.2) din×sec×cm⁻⁵ in CHVH patients before the start of hemofiltration. Index of global end-diastolic volume (GEDVI) was defined as below the

гемофильтра; в эффлюэнте перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4-х часов от начала процедуры. Исследование выполняли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 640». По стандартным методикам определяли эффективность работы гемофильтра. В качестве маркера элиминации низкомолекулярных веществ использовали мочевины. Мониторинг параметров проведения гемофильтрации осуществляли за счет аппаратных средств гемопроцессора. Показатели трансмембранного давления (TMP) в исследовании фиксировали ежедневно.

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Выборки в исследовании сравнивали относительно средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD-standard deviation), используя непараметрическую альтернативу *t*-тесту для независимых групп (учитывая общее количество наблюдений в исследовании $n < 100$) *U*-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney *U*-Test); при необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли критерий Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). В случае не подтверждения нулевой гипотезы об однородности данных, графическими средствами исследовали не только средние величины в категоризированной диаграмме размаха, но и различия в форме распределения данных в категоризированной гистограмме.

Результаты и обсуждение

У всех исследованных больных отмечали гипертермию, тахикардию и артериальную гипотензию. К моменту начала гемофильтрации средние значения содержания лактата составляли 2,4 (SD 1,6) ммоль/л и 2,6 (SD 0,5) ммоль/л, при этом показатели сердечного индекса были низкими и составляли 2,4 (SD 0,1) и 2,4 (SD 0,3) л/мин/м² в группах IHVH и CHVH соответственно. Это определяло критически сниженные показатели индекса потребления кислорода до 74,7 (SD 14,5) и 75,8 (SD 15,9) мл/(мин×м²), соответственно в группах IHVH и CHVH. В обеих группах на фоне проводимой вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозах от 0,08 до 0,43 мкг/кг/мин) отмечали достаточно высокие значения индекса общего периферического сопротивления: 2700,7 (SD 62,9) дин×сек×см⁻⁵ — в группе IHVH и 2653,5 (SD 196,2) — в группе CHVH. Индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), как показателя преднагрузки, определялся ниже нормального значения и не отличался в исследуемых группах (585,3 (SD 15,6) мл/м² — в группе IHVH и 590,9 (SD 50,5) мл/м² — в группе CHVH). Отмечали повышение индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) до значения 10,02 (SD 0,52) мл/кг в группе IHVH и до значения 10,2 (SD 0,6) мл/кг — в группе CHVH. Инфузионная терапия у всех больных была продолжена на фоне сеанса

norm and did not differ in the studied groups (585.3 (SD 15.6) ml/m² in IHVH group and 590.9 (SD 50.5) ml/m² in CHVH patients). We found increased values of the extravascular lung water index (ELWI) to the level of 10.02 (SD 0.52) ml/kg in the group of IHVH and 10.2 (SD 0.6) ml/kg in CHVH group. Infusion therapy was continued on a background of extracorporeal detoxication in all patients. The statistically significant increase in GEDVI values was achieved after 4 hours of high volume hemofiltration in both groups (662.6 (SD 11.2) ml/m² in IHVH group and 668.3 (SD 30.3) ml/m² in CHVH patients). Satisfactory cardiac index values and stabilization of oxygen status were both observed after 4 hours of high volume hemofiltration in both groups. Differences between groups were absent. ELWI values decreased by the end of the first day therapy in IHVH group to the level of 8.5 (SD 0.4) ml/kg, and in CHVH group — to 8.4 (SD 0.3) ml/kg.

The starting concentration of complement component C3a in IHVH group was 2.1 (SD 0.4) g/l, in CHVH group — 2.2 (SD 0.4) g/l; for C4a — 0.6 (SD 0.1) and 0.7 (SD 0.1) g/l, respectively. To the end of the 1st hr from the beginning of the procedure, these concentrations decreased during hemofiltration in both groups, with no inter-group differences. The trend in reduced values of mediators of inflammation continued until the third hour of hemofiltration. The rate of falling of the levels of C3a and C4a complement components sharply decreased beginning from the fourth hour of hemofiltration in both groups. The said cytokine concentrations in effluent were not recorded starting from the third hour of hemofiltration in both groups. Cardiac index values were stabilized at increases by 50% in both groups (3.4 (SD 0.1) l/min/m² and 3.3 (SD 0.2) l/min/m², respectively) regardless of the type of the procedure in all patients as was observed up to 48 hours of therapy. Oxygen consumption index values were normalized to 134.4 (SD 17.0) ml/(min×м²) and 128.4 (SD 17.3) ml/(min×м²), respectively, at the end of a second day of the therapy. Vasopressor/inotropic support was stopped after 48 hours of the treatment.

All patients were treated at the same ICU during the study. The level of the hemofiltertransmembrane pressure, speed and volume of ultrafiltrate generation were discrete factors in the treatment program for all patients. Average rate ultrafiltrate in CHVH group was 176 liters by procedure, in the group of IHVH — 29.7 liters. The speed of formation of the ultrafiltrate in IHVH group was almost 2 times higher (7.4 versus 3.6 liters per hour). Higher starting rate of filtration clearance for the C3a and C4a components of the complement system was identified for the IHVH group.

The study revealed peculiarities of hemofiltration in patients with an increased body mass index

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров.
Table 2. The dynamic of the study parameters.

Parameters	The Means (SD) of the parameters at the hours of study							
	IHVH, n=24				CHVH, n=22			
	0	4	24	48	0	4	24	48
CI, L/min/m ²	2,4* (0,1)	3,0* (0,1)	3,0 (0,2)	3,4 (0,1)	2,4* (0,32)	3,0* (0,1)	2,9 (0,2)	3,3 (0,2)
SVRI, din×sec×cm ⁻⁵	2700,7* (62,9)	2337,2 (123,3)	2291,0* (231,1)	1893,2 (119,8)	2653,5* (196,3)	2297,6 (55,37)	2280,3* (155,0)	1914,9 (97,9)
ELWI, ml/kg	10,02* (0,5)	12,5 (0,6)	8,5* (0,4)	8,3 (0,2)	10,2* (0,6)	12,6 (0,9)	8,4* (0,3)	8,2 (1,1)
Lactate, mmol/L	2,4* (1,6)	2,4 (0,2)	3,1 (0,4)	1,7* (0,4)	2,6* (0,5)	2,4 (0,0)	3,3 (0,4)	1,7* (0,1)
VO ₂ i, ml/(min×m ²)	74,7* (14,5)	102,5* (7,4)	104,3 (27,3)	134,4 (17,0)	75,8* (5,9)	107,2* (16,6)	94,4 (10,9)	128,4 (17,3)

Note: CI — Cardiac Index; SVRI — Systemic Vascular Resistance Index; ELWI — Extravascular Lung Water Index; VO₂i — Oxygen Consumption Index. * — Differences are significant, Mann-Whitney U-Test, P<0.05.

Примечание: Parameters — параметры; CI, L/min/m² — сердечный индекс (также для рис. 2); SVRI, — индекс общего периферического сопротивления din×sec×cm⁻⁵; ELWI, ml/kg — индекс внесосудистой воды в легких, мл/кг; Lactate, mmol/L — лактат, ммол/л и VO₂i, ml/(min×m²) — индекс потребления кислорода (также для рис. 2). The Means (SD) of the parameters at the hours of study — значение параметров (SD) по часам исследования.

экстракорпоральной детоксикации. Через 4 часа проведения высокообъемной гемофильтрации в обеих группах наблюдали достижение целевых показателей преднагрузки (ИГКДО 662,6 (SD 11,2) мл/м² в группе IHVH и 668,3 (SD 30,3) мл/м² — в группе CHVH), удовлетворительные значения сердечного индекса и стабилизации кислородного статуса. К концу 1-х суток снизились показатели индекса внесосудистой воды в легких в группе IHVH до значения 8,5 (SD 0,4) мл/кг, а в группе CHVH — до значения 8,4 (SD 0,3) мл/кг (табл. 2).

Стартовая концентрация C3a компонента комплемента в группе IHVH составляла 2,1 (SD 0,4) г/л, в группе CHVH — 2,2 (SD 0,4) г/л, C4a — 0,6 (SD 0,1) и 0,7 (SD 0,1) г/л, соответственно. В ходе гемофильтрации отмечали снижение названных концентраций на уровне входящего тракта гемофильтра уже к первому часу от начала процедуры, оказавшееся статистически значимым. Достоверных различий между группами зарегистрировано не было. Тенденция уменьшения концентрации исследованных медиаторов сохранялась вплоть до третьего часа гемофильтрации. С этого момента скорость падения уровней C3a и C4a компонентов комплемента резко замедлилась. На уровне третьего часа концентраций указанных цитокинов в эффлюэнте предложенными методами не регистрировали ни в группе IHVH, ни в группе CHVH. Вне зависимости от типа проводимой процедуры (IHVH или CHVH) у всех больных к 48 часам терапии удалось достигнуть стабилизации состояния с увеличением на 50% сердечного индекса (3,4 (SD 0,1) и 3,3 (SD 0,2) л/мин/м²), нормализации показателей индекса потребления кислорода (134,4 (SD 17,0) и 128,4 (SD 17,3) мл/(мин×м²), соответственно), отмены вазопрессорной и инотропной поддержки.

Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объем образуемого ульт-

(more than 25 kg/m²). Velocity of a blood flow was increased to 322.2 (SD 26.4) ml per minute in five patients from the IHVH group that was significantly higher than in patients with increased body mass in CHVH group (n=4). Despite this, fraction of filtration was higher than the recommended 25% and reached an average of 27.1±1.18% in the IHVH group? In which it was significantly higher than in CHVH group. A further increase in blood velocity led to significant problems with a vascular access and a pause in the extracorporeal detoxification session. The above circumstances contributed to significant hemoconcentration in the exhaust tract of hemofilter with increased hematocrit up to 38,6% (SD 4.6) one hour after the start of the procedure. It led to thrombosis of hemofilter and demanded his replacement in 3 patients from the IHVH group.

Starting filtration clearance of C3a and C4a complement components was higher in IHVH group then in CHVH group. The elimination rate of tested substances was reduced during the procedure in both groups. The concentration of these substances decreased in the blood of patients with no significant difference between the groups. It did not correlate with the value of the transmembrane pressure. There were no significant differences between the IHVH and CHVH techniques in clearance of C3a and C4a complement components starting from the second hour of the hemofiltration. The membrane's sieving coefficient for C3a and C4a complement components acquired zero rate at the third phase of the study in both group. We found only adsorption clearance for these cytokines at the third hour of the procedure in both group.

C3a and C4a complement components were determined in subnormal concentrations in the blood of all patients after the fourth hour of treatment (C3 — 0.6 (SD 0.1) g/L, C4 — 0.2 (SD 0.1) g/L). These result may demonstrate the continuing synthesis of inflammatory substances during SIRS. The rate of elimination

рафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах. При CHVH в среднем за процедуру получали до 176 литров ультрафильтрата, в группе IHVH — 29,7 литра, но скорость образования ультрафильтрата в группе IHVH была практически в 2 раза выше (7,4 против 3,6 л/час). Это определяло более высокий стартовый показатель фильтрационного клиренса для C3a и C4a компонентов системы комплемента в группе IHVH.

В ходе исследования были выявлены особенности проведения гемофильтрации у больных с индексом массы тела (более 25 кг/м²). У 5-и больных группы IHVH скорость кровотока пришлось увеличивать до 322,2 (SD 26,4) мл/мин, что было достоверно выше, чем у больных с повышенной массой тела в группе CHVH ($n=4$). Несмотря на это, при проведении IHVH фракция фильтрации превышала рекомендуемые 25% и достигала в среднем 27,1 (SD1,18)%, что значимо превышало показатели в группе CHVH. Дальнейшее увеличение скорости кровотока приводило к значительным проблемам с сосудистым доступом и паузам в проведении сеанса экстракорпоральной детоксикации. Вышеперечисленные обстоятельства определили значительную гемоконцентрацию в выходящем тракте гемофильтра с повышением гематокрита до 38,6% (SD4,6), через час после начала процедуры, что в 3-х случаях привело к тромбированию гемофильтра и потребовало его замены.

В группе IHVH стартовые показатели фильтрационного клиренса C3a и C4a компонентов комплемента превышали таковые в группе CHVH. В дальнейшем, скорости элиминации исследуемых веществ уменьшались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови больных уменьшались параллельно, не имея достоверного различия между группами, и не корректировали с величиной трансмембранного давления. Ко второму часу гемофильтрации клиренс маркерных цитокинов в исследовании не имел достоверных отличий между IHVH и CHVH группами. К 3-у этапу исследования при обеих методиках коэффициент просеивания для C3a и C4a компонентов комплемента приобретал нулевые значения. К 3-у часу процедуры при обеих методиках сохранялся также только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов.

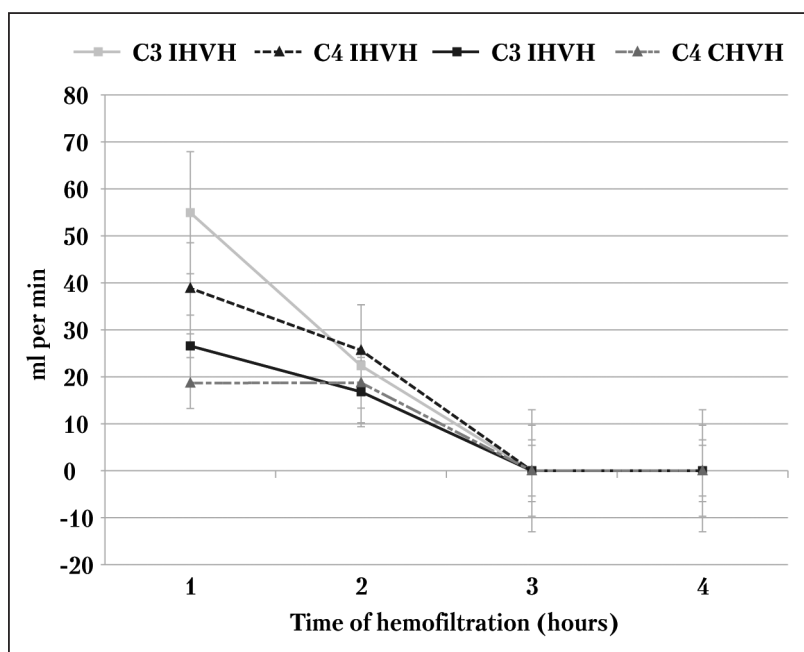


Рис. 1. Фильтрационный клиренс C3a и C4a компонентов комплемента.

Fig. 1. Filtration clearance C3a and C4a complement components.

Примечание: ml per min — мл в мин. Здесь и для рис. 2: Time of hemofiltration (hours) — время гемофильтрации (часы).

of low molecular weight substances (as determined in urea) remained constant during the study and had no differences in both groups. The dynamic of clinical changes in IHVH group did not differ from the CHVH group, even when IHVH had been discontinued. Therefore, the positive changes in hemodynamics, renal function, elimination of nitrogen's metabolism products and concentrations of markers of inflammation were similar in both groups. The only statistically significant differences between groups included the rate of an ultrafiltrate and the level of a transmembrane pressure. These differences demonstrated more clinical benefits in the IHVH group than in the CHVH group.

The average time of stay of patients in ICU was 13.9 (SD 13.4) days. 30 patients survived during the 90 day observation period, 16 patients died. Twenty-eight day mortality in patients in IHVH group was significantly lower than in patients from CHVH group. Mortality was significantly lower than predicted by SAPS 3 scoring in both groups.

The data showed a statistically significant positive clinical response to the treatment program in both groups of patients as determined by the main criterion of the effectiveness for the study.

We observed the significant difference in the actual and proportional 28 day mortality between groups. Data argue for the superiority of intermittent high volume hemofiltration (IHVH) in treatment of patients with sepsis. These findings do not contradict the results of previous studies of the dose-dependent effect of hemofiltration in patients with sepsis and septic shock [20–23].

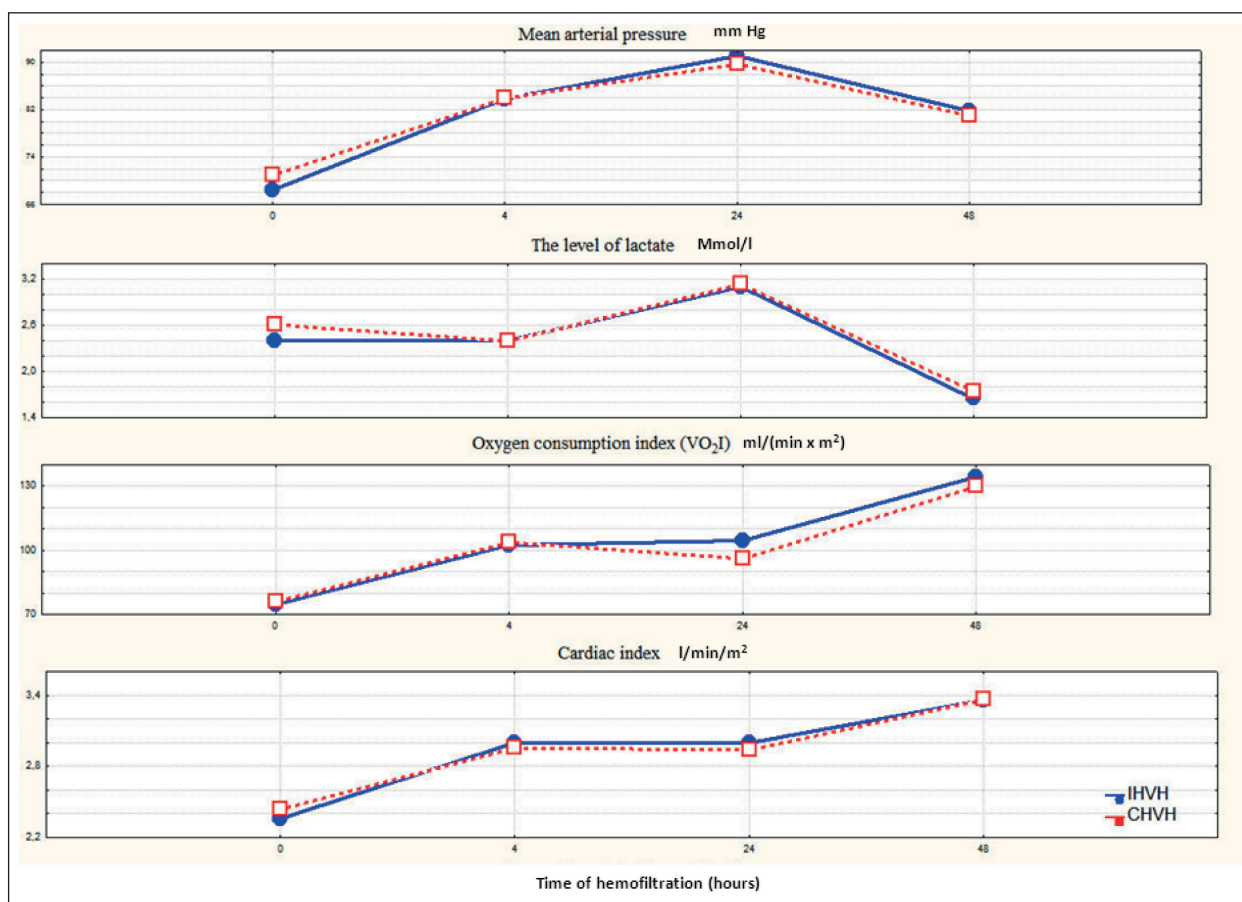


Рис. 2. Сравнительная динамика исследуемых показателей.

Fig. 2. The comparative dynamic of study parameters.

Примечание: Mean arterial pressure mm Hg — среднее артериальное давление мм Hg.

При этом, в крови у всех больных С3а и С4а компоненты комплемента продолжали определять в субнормальных концентрациях (С3 — 0,6 (SD 0,1) г/л, С4 — 0,2 (SD 0,1) г/л), что свидетельствовало о сохраняющейся генерации веществ данной группы в ходе системной воспалительной реакции. В ходе исследования скорость элиминации низкомолекулярных веществ (мочевины) оставалась относительно постоянной и не имела отличий в обеих группах.

Примечательным является то, что динамика значений клинических параметров не отличалась в группах IHVH и CHVH даже тогда, когда сверхвысокообъемная гемофильтрация была прекращена.

Таким образом, в ходе исследования было отмечено, что, несмотря на прекращение сверхвысокообъемной гемофильтрации в группе IHVH, позитивные изменения в гемодинамике, азотовыделительной функции почек и концентрации маркеров воспаления имели равнозначный с группой CHVH характер. Статистических различий между группами выявлено не было. Скорость образования ультрафильтрата, уровень трансмембранного давления, соответствующие условиям проведения сверхвысокообъем-

At the other hand, the hemofiltration regimens showed similar effects in timing of hemodynamic parameters stabilization, rate of cancellation of vasopressors and normalization of oxygen-transport function. The obtained results comply the results of O. Joannes-Boyau and colleagues in IVOIRE study [24].

Discrete factors between groups in the treatment program in our study included the level of the transmembrane pressure at the membrane of the hemofilter, the volume of the ultrafiltrate and the speed of the ultrafiltrate creation. We observed the greater positive transmembrane gradient during of IHVH than CHVH. However, the increase of the transmembrane pressure was accompanied by an increase in the ultrafiltrate production and led to increasing the hemofilter ΔP (pressure gradient). The latter was related to the increased risk of clotting of the hemofilter. The difference between the studied factors increased by the end of IHVH procedure. It might be explained by more intensive formation of the «protein cake» by protein and blood cells at the inside surface of a hemofilter membrane. This situation could have a negative impact for the level of the sieving coefficient for the membrane. Under these condition, the further increase in the trans-

Таблица 3. Соотношение числа выживших и умерших пациентов в исследуемых группах.
Table 3. The proportion of survivor and non-survivor patients in the groups.

Groups	Total	Survivors N (%)	Non-survivors N (%)
IHVH	24	17 (70.83)	7 (29.17)
CHVH	22	13 (59.09)	9 (40.91)*

Note: * — Differences are significant, Mann-Whitney *U*-Test, $P < 0.05$.

Примечание: Total — общее количество больных; Survivors — выживших; Non-survivors — умерших. * — различия достоверны Mann-Whitney *U*-Test, $p < 0.05$.

ной гемофильтрации (IHVH), оказались определяющими в отношении основного клинического критерия эффективности сравниваемых методов экстракорпоральной детоксикации.

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации составило 13,9 (SD 13,4) дней. В течение 90-дневного периода наблюдения выжило 30 человек, умерло 16. 28-дневная летальность в группе IHVH была достоверно ниже прогнозируемой по SAPS 3, а также ниже летальности в группе CHVH (табл. 3).

Наличие достоверных различий в фактической и пропорциональной 28-дневной летальности между группами свидетельствовало о преимуществе интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации (IHVH) в комплексном лечении больных с тяжелым сепсисом. Полученные данные не противоречили результатам предшествующих исследований о дозозависимом эффекте гемофильтрации, проводимой у больных с сепсисом и септическим шоком [18–21]. В то же время, влияние исследованных режимов высокообъемной гемофильтрации на сроки стабилизации гемодинамических показателей, скорость отмены вазопрессоров и нормализацию кислородо-транспортной функции оказалось равнозначным, что соответствовало результатам О. Joannes-Boyau с соавторами, полученными в IVOIRE study [22].

Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объем образуемого ультрафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах. В целом ожидалось достижение большего положительного трансмембранного градиента при проведении IHVH, однако, фактические данные показали, что рост трансмембранного давления, сопровождаемый увеличением производства ультрафильтрата в единицу времени, приводит к росту ΔP гемофильтра, указывающего на возрастающий риск тромбирования последнего. Разница между показателями исследуемых факторов возрастала к концу процедуры IHVH, что, скорее всего, объяснялось более интенсивным формированием феномена «protein cake» из адсорбированного полиризованного белка и форменных элементов крови на внутренней, обращенной к крови поверхности мембраны гемофильтра при более высокой скоро-

membrane pressure can be provided only by the increased blood flow. However, in reality it is restricted by opportunity of the vascular access, particularly, for patients with a body mass index of 25 kg/m² and more. These problems were not present in earlier studies [25, 26]. Concentrations of C3a and C4a complement components decreased not evenly in both groups. The starting clearance C3a and C4a complement components by IHVH exceeded those in patients under the CHCH. Thereafter, the elimination rates of C3a and C4a complement components decreased in both groups evenly. The concentration of these substances decreased in parallel in the blood of the patients. No significant differences between groups were found. Concentrations of components did not correlate with the value of the transmembrane pressure. This evidence is consistent with the data by J. V. Di Carlo and colleagues [27] confirming the results by I. Yakovleva on significant variability of plasma concentrations of cytokines in sepsis patients under the hemofiltration [28]. The parameters of inflammation showed a decrease in the intensity of the flowing of systemic inflammation patterns in patients in both groups. Changes in procalcitonin values differed from the conventional parameters in patients in this study. The most active reduction of plasma levels of procalcitonin happened at the fourth hour of the study. It was the result of elimination of substances by hemofiltration and as a result of anti-inflammatory effect of extracorporeal detoxification [29]. The plasma concentrations of procalcitonin did not exceed the value of 2 ng/ml by the first day in both groups. The hemofiltration was terminated in IHVH group at that time. This was probably due to effective influence of water-soluble substances on intercellular communications within the interstitial pool. In addition, lower level leukocytosis was observed in the group of patients IHVH on 24th hour of the study. The level of leukocytes has not been changed significantly neither to 24th nor to 48th hour in patients from the CHVH group. The findings showed the potential of IHVH as highly efficient, specialized treatment of systemic inflammation. It can prevent from the progression of organ dysfunction. This statement is confirmed by the positive dynamics of parameters of the circulatory system and normalization of the oxygen-transport function of the patients in this study.

сти ультрафильтрации. Данное обстоятельство могло негативно сказаться на уровне коэффициента просеивания для данной мембраны. В этих условиях дальнейший рост трансмембранного давления мог быть обеспечен только постоянным увеличением скорости кровотока, что было ограничено возможностями сосудистого доступа, особенно в отношении больных в индексом массы тела в 25 кг/м². В более ранних исследованиях подобные проблемы представлены не были [23, 24]. Скорость снижения концентраций исследуемых веществ в обеих группах не была равномерной. В группе IHVH стартовые показатели фильтрационного клиренса превышали таковые в группе CHVH, что связано с более высоким гидростатическим трансмембранным давлением при проведении гемофильтрации по данной методике. В дальнейшем, скорости элиминации C3a и C4a компонентов комплемента снижались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови больных уменьшались параллельно, не имея достоверного различия между группами, и как оказалось в дальнейшем, не коррелировали с величиной трансмембранного давления. Наличие подобного феномена в полной мере соответствовало данным, полученным J. V. Di Carlo с сотрудниками в исследовании по подтверждению факта возможности диффузного дрейфа водорастворимых связанных с воспалением частиц из межклеточного пространства в свободную циркуляцию за счет увеличения в 20–40 раз лимфатического дренажа на фоне высоких доз постдилюции [25]. Данная динамика так же повторяла результаты работы И. И. Яковлевой, показавшей значительную вариабельность и разнонаправленность плазменных концентраций цитокинов у больных сепсисом на фоне гемофильтрации [26]. Динамика исследуемых параметров воспалительного процесса свидетельствовала об уменьшении интенсивности протекающего системного воспаления у больных в обеих группах. Изменение показателей прокальцитонина у больных в исследовании отличалась от общепринятых параметров. Наиболее активное снижение плазменного содержания прокальцитонина происходило к 4-у часу исследования, что являлось результатом, как элиминации вещества при гемофильтрации, так и противовоспалительного действия экстракорпоральной детоксикации [27]. Несмотря на то, что в группе IHVH гемофильтрация была прекращена, уже к 1-м суткам исследования плазменная концентрация прокальцитонина у больных данной группы не превышала 2 нг/мл и не отличалась от таковой у больных в группе сравнения. Вероятно, это определялось эффективным воздействием сверхвысокообъемной гемофильтрации на интерстициальный пул водорастворимых субстанций межклеточного взаимодействия (cell-to-cell com-

Conclusion

CHVH and IHVH similarly provided the limiting effect on the course of SIRS during treatment of patients with severe sepsis and septic shock. IHVH is more effective in removing C3a, C4a complement components in the tested patients. Beneficial changes in condition of patients were associated with the stabilization of circulatory system and the normalization of the oxygen-transport function that both persisted during and after the IHVH. These changes were similarly observed in patients of the CHVH group. Patients with high body weight (more than 25 kg/m²) required maintaining the levels of blood flow velocity within the 320–350 ml per minute. Maintaining fraction of filtration less than 25% and preventing thrombosis hemofilter during IHVH seem critical for sepsis patients.

For patients with a body mass index less than 25 kg/m² with septic shock IHVH is recommended. This regimen of hemofiltration should be considered as beneficial for the sepsis patients since it prevents/declines the organ dysfunction in sepsis. The technical features of hemofiltration in this mode requires a strict individual approach to its application.

CHVH is recommended for patients with severe sepsis at organ dysfunction scoring more than 5.3 by SOFA.

munication), синтезируемых активными тканевыми моноцитами, что снижало синтез прокальцитонина в гепатоцитах и в клетках жировой ткани. Кроме того, к 24-м часам проведения исследования было отмечено снижение уровня лейкоцито-за у больных группы IHVH. У больных группы CHVH данный показатель достоверно не изменился ни к 24-м, ни к 48-и часам. Полученные данные свидетельствовали о таких потенциальных возможностях сверхвысокообъемной гемофильтрации (IHVH), как получение высокоспециализированной «обрывающей» системное воспаление терапии, способной предотвращать прогрессирование органной дисфункции. Это было подтверждено данными о положительной динамике показателей системы кровообращения и нормализации кислородо-транспортной функции у больных в исследовании.

Заклучение

В результате проведенного исследования выявлено, что CHVH и IHVH в комплексной терапии больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком оказывают равнозначное ограничивающее влияние на течение системного воспалительного ответа, IHVH более эффективна в отношении уда-

Sepsis

ления С3а, С4а компонентов комплемента у больных в исследованных группах.

На основании полученных данных можно полагать, что проведение ИВН показано при развитии септического шока у пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м². При проведении ИВН у больных с повышенной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м²) обязатель-

ным условием выполнения процедуры является поддержание скорости кровотока в пределах 320–350 мл/мин, что обеспечивает фракцию фильтрации не более 25% и предотвращает тромбирование гемофильтра.

СНВН показана больным с тяжелым сепсисом, выраженностью органной дисфункции более 5,3 балла по шкале SOFA.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
2. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунной терапии. Киев: Анна-Т; 2007: 296.
3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ; 1998: 156.
4. Cole L., Bellomo R., Hart G., Journois D., Davenport P., Tipping P., Ronco C. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 100–106. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00016>. PMID: 11902250
5. Саидханов Б.А., Гутникова А.Р., Абдуллаева М.А., Зиямуддинов Н.А. Влияние окислительной модификации гемосорбента на эффективность очищения крови у больных с полиорганной недостаточностью. *Эфферентная терапия*. 2009; 15 (3–4): 28–31.
6. Lee K.H., Wendon J., Lee M., Da Costa M., Lim S.G., Tan K.C. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl.* 2002; 8 (7): 591–593. <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.34148>. PMID: 12089711
7. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18 (4): 451–458. [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80113-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80113-2). PMID: 1928064
8. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F., Loirat P., Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (2): 293–299. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>. PMID: 8700363
9. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Critical care nephrology. Elsevier Health Sciences; 2008: 1848.
10. Ronco C., Tetra C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X., Inguaggiato P., Pilotto L., d'Intini V., Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>. PMID: 12940901
11. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Ляликowa Г.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-α. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 2: 46–48. PMID: 11494901
12. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
13. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бажина Е.С. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (5): 65–67. PMID: 26852583
14. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
15. 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. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>
16. Девнозавиши Ш. Ш., Федоровский Н. М. Пролонгированная низкотоочная гемодиализация (ПРИСМА) в комплексном лечении хирургического эндотоксикоза. *Клин. анестезиология и реаниматология*. 2004; 1 (3): 16.

References

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
2. Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, concept of modern immunotherapy. Kiev: Anna-T; 2007: 296. [In Russ.]
3. Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunology dlya vracha. [Immunology for physician]. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 1998: 156. [In Russ.]
4. Cole L., Bellomo R., Hart G., Journois D., Davenport P., Tipping P., Ronco C. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 100–106. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00016>. PMID: 11902250
5. Saidkhanov B.A., Gutnikova A.R., Abdullaeva M.A., Ziyamuddinov N.A. Vliyaniye oksidativnoy modifikatsii gemosorbenta na effektivnost ochishcheniya krovi u bolnykh s poliorgannoi nedostatochnostyu. [Influence of oxidative modification of a hemosorbent on efficiency of clarification of blood at patients with polyorgan insufficiency]. *Efferentnaya Terapiya*. 2009; 15 (3–4): 28–31. [In Russ.]
6. Lee K.H., Wendon J., Lee M., Da Costa M., Lim S.G., Tan K.C. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl.* 2002; 8 (7): 591–593. <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.34148>. PMID: 12089711
7. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18 (4): 451–458. [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80113-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80113-2). PMID: 1928064
8. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F., Loirat P., Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (2): 293–299. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>. PMID: 8700363
9. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Critical care nephrology. Elsevier Health Sciences; 2008: 1848.
10. Ronco C., Tetra C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X., Inguaggiato P., Pilotto L., d'Intini V., Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>. PMID: 12940901
11. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Lyalikova G.V., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeyev A.Yu. Vysokoobyemnaya gemodiafiltratsiya v lechenii sepsisa i poliorgannoi nedostatochnosti: dva sposoba eliminatsii TNF-α. [High-volume hemodiafiltration in the treatment of sepsis and multiple organ failure: 2 methods of the elimination of TNF-alpha]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2001; 2: 46–48. PMID: 11494901. [In Russ.]
12. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyaniy. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efferent treatment for critical conditions. General Reanimatology]. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>. [In Russ.]
13. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bazhina E.S. Vliyaniye ekstrakorporalnoy detoksikatsii na tkanevuyu perfuziyu pri septicheskom shoke. [Influence of extracorporeal detoxification methods on tissue perfusion in septic shock]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (5): 65–67. PMID: 26852583. [In Russ.]
14. Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Ekstrakorporalnye metody lecheniya abdominalnogo sepsisa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Extracorporeal treatments for abdominal sepsis. General Reanimatology]. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>. [In Russ.]
15. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu. Vliyaniye ekstrakorporalnoy detoksikatsii na uroven aromaticeskikh

17. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000298158.12101.41> PMID: 18158437
18. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9223): 26–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02430-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02430-2). PMID: 12371727
19. Klouche K., Cavadore P., Portales P., Clot J., Canaud B., Béraud J. J. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J. Nephrol.* 2001; 15 (2): 150–157. PMID: 12018631
20. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escrivan T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1127-3>. PMID: 18542921
21. Honoré P.M., Jacobs R., Boer W., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., Van Gorp V., Collin V., Spapen H.D. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif.* 2011; 33 (1–3): 44–51. <http://dx.doi.org/10.1159/000333837>. PMID: 22179226
22. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.L., Dewitte A., Flamens C., Pujol W., Grandoulier A.S., Fleureau C., Jacobs R., Broux C., Floch H., Branchard O., Franck S., Rozé H., Collin V., Boer W., Calderon J., Gauche B., Spapen H.D., Janvier G., Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (9): 1535–1546. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>. PMID: 23740278
23. Ratanarat R., Brendolan A., Piccinni P., Dan M., Salvatori G., Ricci Z., Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R294–R302. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3529>. PMID: 16137340
24. Фомин А.М., Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Кошелев Р.В., Чемерис А.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. *Альманах клин. медицины.* 2009; 20: 71–76.
25. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. PMID: 16211527
26. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Молчанова Л.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Кинетическое моделирование при постоянной гемофильтрации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 6: 52–55. PMID: 12611159
27. Meisner M. Procalcitonin-biochemistry and clinical diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2010: 125.
16. Devnozashvili Sh.Sh., Fedorovsky N.M. Prolongirovannaya nizkopotchnaya gemodiafiltratsiya (PRISMA) v kompleksnom lechenii khirurgicheskogo endotoksikoza. [Prolonged low-flow hemodiafiltration (PRISMA) in complex treatment of surgical endotoxemia]. *Klinicheskaya Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2004; 1 (3): 16. [In Russ.]
17. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000298158.12101.41> PMID: 18158437
18. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9223): 26–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02430-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02430-2). PMID: 12371727
19. Klouche K., Cavadore P., Portales P., Clot J., Canaud B., Béraud J. J. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J. Nephrol.* 2001; 15 (2): 150–157. PMID: 12018631
20. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escrivan T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1127-3>. PMID: 18542921
21. Honoré P.M., Jacobs R., Boer W., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., Van Gorp V., Collin V., Spapen H.D. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif.* 2011; 33 (1–3): 44–51. <http://dx.doi.org/10.1159/000333837>. PMID: 22179226
22. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.L., Dewitte A., Flamens C., Pujol W., Grandoulier A.S., Fleureau C., Jacobs R., Broux C., Floch H., Branchard O., Franck S., Rozé H., Collin V., Boer W., Calderon J., Gauche B., Spapen H.D., Janvier G., Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (9): 1535–1546. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>. PMID: 23740278
23. Ratanarat R., Brendolan A., Piccinni P., Dan M., Salvatori G., Ricci Z., Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R294–R302. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3529>. PMID: 16137340
24. Fomin A.M., Vatazin A.V., Kруглов Е.Е., Кошелев Р.В., Чемерис А.Н. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti razlichnykh metodik gemofiltratsii pri poliorgannoi nedostatochnosti u bolnykh s gnoino-septicheskimi oslozheniyami zabolevaniy organov bryushnoi polosti. [Comparative estimation of different hemofiltration methods efficacy in patients with multiple organ failure associated with pyoseptic complications of abdominal diseases]. *Almanakh Klinicheskoi Meditsiny.* 2009; 20: 71–76. [In Russ.]
25. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. PMID: 16211527
26. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Molchanova L.V., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeyev A.Yu. Kineticheskoe modelirovaniye pri postoyannoi gemofiltratsii u bolnykh s sepsisom i poliorgannoi nedostatochnostyu. [Kinetic modeling during continuous hemodiafiltration in patients with sepsis and multiorgan failure]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2002; 6: 52–55. PMID: 12611159. [In Russ.]
27. Meisner M. Procalcitonin-biochemistry and clinical diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2010: 125.

Поступила 25.12.15

Submitted 25.12.15

«СТРЕСС-ОТВЕТ» ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИИ В ОНКОХИРУРГИИ

А. О. Соловьев^{1,2}, В. Т. Долгих¹, О. В. Леонов², О. В. Корпачева¹

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

² Омский областной клинический онкологический диспансер,
Россия, 644013, Омск-13, ул. Завертяева, д. 9

«Stress-Response» of the Organism During Oncosurgery Depending on Different Types of Anesthesia

A. O. Solovyev^{1,2}, V. T. Dolgikh¹, O. V. Leonov², O. V. Korpacheva¹

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia
12, Lenin Str., Omsk 644099, Russia

² Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary,
9, Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, Russia

Цель исследования: изучить выраженность стрессовой реакции организма во время операций на толстой кишке путем определения концентрации «стрессовых гормонов» и уровня гликемии в условиях различных видов анестезий.

Материалы и методы. Пациентов, перенесших резекционные операции на толстой кишке по поводу злокачественных заболеваний, разделили на 2 группы: основную ($n=57$) и группу сравнения ($n=35$). В основной группе проводили мультимодальную анестезию, включавшая неглубокую симпатическую блокаду в сочетании с поверхностной ингаляционной анестезией. В группе сравнения была проведена ингаляционно-внутривенная анестезия на основе системного введения фентанила в условиях миоплегии и инсuffляции севофлюрана. В трех исследовательских точках (перед индукцией в анестезию, в травматичный момент операции и в момент окончания операции) в сыворотке крови определяли содержание инсулина, адреналина, норадреналина, дофамина, кортизола и глюкозы. Проверка статистических гипотез проведена с помощью непараметрических методов, данные обработаны с использованием программы Statistica-6.

Результаты. В группе сравнения во 2-й и 3-й точках отметили значительное увеличение содержания в сыворотке крови кортизола и катехоламинов. В основной группе эти показатели не превышали нормативных значений. Содержание инсулина в основной группе было повышено в 1-й и 2-й точках, а в конце операции — понижено по отношению к группе сравнения. Гликемический профиль оказался практически идентичным с тенденцией к гипергликемии в группе сравнения.

Заключение. На основании полученных результатов можно утверждать, что мультимодальная анестезия обладает большим стресс-протективным действием во время травматичных операций. Соотношение значений инсулина и глюкозы в группах указывает на способность мультимодальной анестезии предупреждать послеоперационную инсулинорезистентность.

Ключевые слова: рак толстой кишки; мультимодальная анестезия; стресс; кортизол; инсулин; адреналин; норадреналин; дофамин; глюкоза

Objective: to investigate the severity of the stress response of the organism during surgery on the colon because of a tumor by determining the level of stress hormones and glucose depending on various types of anesthesia.

Materials and methods. Patients who have undergone resection surgery because of the colon malignancy were divided into two groups: the study group ($n=57$) and comparison group ($n=35$). In the study group a multimodal anesthesia was performed that included a shallow sympathetic blockade in combination with surface inhalation anesthesia. In the comparison group inhalation-intravenous anesthesia was performed on the basis of systemic

Адрес для корреспонденции:

Андрей Соловьев
E-mail: solovevand@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Andrei Solovev
E-mail: solovevand@mail.ru

administration of fentanyl when accompanied by myoplegia and sevoflurane insufflation. The levels of insulin, epinephrine, norepinephrine, dopamine, cortisol and glucose in serum were evaluated during three periods of the study: prior to the induction of anesthesia, at the traumatic moment of operation and at the end of the surgery. Statistical hypothesis testing was performed using non-parametric methods and the data were processed with the aid of Statistica 6 software.

Results. A significant increase of the level of cortisol and serum catecholamines was observed in comparison group during the 2nd and 3rd stages. In the study group, these indicators did not exceed standard values. Insulin level was higher in the study group during the 1st and 2nd stages compared to the comparison group. Insulin level at the end of the surgery was lower in the study group. The glycemic profiles were almost identical with hyperglycemia trend in the comparison group.

Conclusion. Multimodal anesthesia provided most protective effect against stress during traumatic surgeries. The ratio of glucose and insulin values in groups demonstrate the capability of a multimodal anesthesia to prevent post-operative insulin resistance.

Key words: colon cancer; multimodal anesthesia; stress by a surgery; cortisol; insulin; adrenalin; norepinephrine; dopamine; glucose

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-56-65

Введение

Хирургическое вмешательство от малоинвазивных до обширных комбинированных операций сопровождается нарушением целостности тканей [1, 2]. Из зоны повреждения путем прямой симпатической афферентации по цепи «трансдукция-трансмиссия» происходит активация оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников». Через несколько минут параллельно начинает формироваться местный воспалительный процесс вследствие первичной альтерации тканей (клеток) с выделением клеточных медиаторов воспаления пептидной природы [3]. Цитокины (включая белки острой фазы) — основные представители системы «воспаление/провоспаление», разбалансировка которой приводит к их выходу из зоны поражения в сосудистое русло [2, 4, 5]. Комбинация реакций симпатического отдела вегетативной нервной системы с последующим или почти параллельным цитокиновым выбросом приводит к формированию сосудистых и метаболических реакций, которые определяют многокомпонентный ответ организма, являющийся его защитной реакцией, обозначаемой «хирургическим стресс-ответом» [1, 3, 6]. При этом в условиях затянувшегося, либо вышедшего за пределы физиологической нормы, «стресс-ответа» (в форме дистресса) обуславливает разбалансировку принципа обратной связи выработки гормонов (например, адренокортикотропный гормон — кортизол) [7]. Выраженность ответной реакции организма зависит также от тяжести повреждения (травматичности и длительности операции), способности самого организма модулировать афферентные стимулы на уровне задних рогов спинного мозга (активация локальных тормозных нейронов, супраспинальных тормозных структур), задействовать эндогенные опиоиды и норадренергические тор-

Introduction

Any surgery from minimally invasive to vast combined operations are accompanied by alterations of the integrity of tissues [1, 2]. Activation of the 'hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis comes from the damaged area by direct sympathetic afferent signaling along the transduction-transmission chain. Simultaneously, the local inflammation responses start to form after a few minutes due to alterations in primary tissues (cells) with the release of cellular mediators of inflammation peptide [3]. Cytokines (including acute phase proteins) — are the main representatives of the «inflammation/proinflammation» system, which are released from the affected area into the bloodstream causing cytokine imbalance [2, 4, 5]. The combination of reactions of the sympathetic part of the autonomic nervous system followed by cytokine release leads to the formation of vascular and metabolic reactions that defines multicomponent response of the organism, which is a protective response of the body, referred to as 'surgical stress response' [1, 3, 6]. In the context of protracted or physiologically abnormal stress response (in the form of distress), it causes imbalance in hormones feedback mechanism (e.g., adrenocorticotrophic hormone — cortisol) [7]. Intensity of responses also depends on the severity of injury (trauma, duration of the operation), the ability of the organism to modulate afferent stimuli at the level of the posterior horns of the spinal cord (the activation of local inhibitory neurons, supraspinal inhibitory structures), and to use endogenous opioids and norenergic inhibitory pathways [6, 8]. At the same time, there is sensitization with possible primary hyperalgesia as an alteration of peripheral modulation, and the phenomenon of 'inflation' as changing the central modulation during frequent excitation of nociceptor-neuron complex [8]. Powerful and

мозные пути [6, 8]. В то же время при повторном частом возбуждении комплекса «ноцицептор-нейрон» возникает сенситизация с возможной первичной гипералгезией как нарушением периферической модуляции и феноменом «взвинчивания» как нарушением центральной модуляции [8]. Мощный и затянувшийся стресс (дистресс) пагубно влияет на течение заболевания. Система оценки выраженности «стресс-ответа», особенно в условиях различных вариантов анестезий и проста, и сложна одновременно. Ограничение перцепции в условиях «выключенного» сознания и отсутствия эмоциональной окраски боли в сочетании с «нормальными» показателями стандартного набора мониторируемых во время операции параметров (неинвазивное АД с интервалом 5 мин, пульсоксиметрия, капнография в сочетании с фотоплетизмографией) иногда создает иллюзию благополучия. При более глубоком мониторинге выявляются гемодинамические особенности профиля анестезии в виде «дрейфа» общего периферического сопротивления, ударного объема и частоты сердечных сокращений, призванных обеспечить адекватный минутный объем кровообращения [9]. Если неинвазивная оценка параметров центральной гемодинамики доступна многим анестезиологам, то лабораторная оценка «стресс-ответа» — преимущественно удел крупных исследовательских центров. Определение уровня кортизола, катехоламинов, глюкозы, инсулина давно является признанным способом оценки напряжения симпатoadренальной системы, хотя изначально их роль рассматривалась в контексте послеоперационного катаболизма [10, 11]. В результате многогранной стимуляции формируется «стресс-ответ», выраженность которого, в том числе, зависит от уровня стрессовых катаболических гормонов, влияющих на содержание инсулина в крови и определяющих гликемический профиль на разных этапах лечения [12, 13]. Различные виды анестезий в практике хирургии колоректального рака имеют различную способность влиять на выраженность «стресс-ответа» как путем воздействия на симпатическую афферентацию, так и напрямую, воздействуя на супраспинальные центры (многообразие сбалансированных, комбинированных и прочих вариантов анестезий на основе системного введения анальгетиков). На сегодняшний день большое количество исследований показывает возможное положительное влияние на результаты лечения тех вариантов анестезий, которые имеют в своем составе элементы симпатической блокады различной глубины [2, 14–16]. Однако слабым звеном этих исследований является многообразие локальных анестетиков, их концентраций, способов и уровней введения, наличие и

protracted stress (distress) adversely affects the disease course and treatment outcome. The evaluation system of the 'stress response' expression is easy and difficult at the same time, especially in the context of various anesthesia options. Limitation of perception in a 'switched off' consciousness and lack of emotional coloration of pain in conjunction with the 'normal' rates of the standard set of parameters monitored during operation (non-invasive blood pressure at intervals of 5 minutes, pulsoximetry, capnography combined with photoplethysmography) sometimes create the illusion of prosperity. More detailed monitoring reveals hemodynamic features of anesthesia profile in form of total peripheral resistance drift, stroke volume and heart rate, which are intended to ensure an adequate minute volume [9]. While non-invasive evaluation of central hemodynamic parameters is accessible to many anesthesiologists, laboratory evaluation of 'stress response' is mostly for large research centers only. Determining the levels of cortisol, catecholamines, glucose and insulin has long been a recognized way of assessing the tension of the sympathetic-adrenal system, although their role has been originally considered within the context of postoperative catabolism [10, 11]. 'Stress-response' is formed as a result of this versatile stimulation. The severity of 'stress-response' depends on the level of stress catabolic hormones, influencing the insulin content in blood and glycemic profile during different stages of treatment [12, 13]. Different types of anesthesia in the practice of colorectal cancer surgery differentially affect the severity of the 'stress response' through sympathetic afferentation and by affecting the supraspinal centers directly (the variety of well-balanced, combined and other variants of anesthesia based on the systemic administration of analgesics). To date, a large amount of studies shows a possible positive effect on the treatment outcome of those variants of anesthesia, which have in their composition elements of various degrees of sympathetic blockade [2, 14–16]. However, a weak point of these studies is the variety of local anesthetics, their concentrations, methods and levels of administration, diversity of frequently administered «off-label» adjuvants. In addition, the majority of studies are related to traumatology and orthopedics, and perhaps often the results are applied to abdominal surgery without any reason. It is necessary to investigate the severity of the «stress response» of organism during surgery on the colon malignancies under multimodal anesthesia, including a shallow sympathetic blockade and anesthesia based on system analgesia.

Objectives: to investigate the severity of the stress response of the organism during surgery on the colon by determining the level of stress hormones and blood glucose under various types of anesthesia.

разнообразие адъювантов (зачастую используемых «off label»). Кроме того, большинство исследований относится к травматологии и ортопедии и, возможно, зачастую результаты экстраполируются на абдоминальную хирургию без особых на то оснований. Цель исследования — изучить выраженность стрессовой реакции организма во время операций на толстой кишке путем определения уровня стрессовых гормонов и гликемии в условиях различных видов анестезий.

Материал и методы

За период с 2011 по 2013 гг. в Омском областном клиническом онкологическом диспансере обследовали 92 больных в возрасте от 57 до 74 лет, получавших хирургическое лечение по поводу новообразований толстой кишки. Исследование было одобрено этическим комитетом, больные были информированы о предстоящих операции и анестезии и дали письменное согласие. Все пациенты имели риск анестезии 3 класса (ASA). Из исследования были исключены пациенты с кровопотерей более 500 мл (аспирационно-гравиметрический метод) и пациенты, получавшие инотропную поддержку, имевшие сахарный диабет. Также были исключены пациенты, перенесшие эндоскопические вмешательства. Все пациенты были выписаны из стационара без оценки длительности пребывания. Гендерное разделение пациентов не проводили. Больные были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Пациенты группы сравнения ($n=35$) в качестве анестезиологического пособия получали комбинированную ингаляционно-внутривенную анестезию в условиях миоплегии и ИВЛ. Всем больным назначали вечером накануне операции седативный препарат перорально и подкожно (далтепарин 2500 МЕд). В день операции премедикация состояла из антигистаминного препарата (димедрол 20 мг в/м) и препарата для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений (вводился цефтриаксон 1 г за 40 мин до разреза кожи). Индукцию в анестезию осуществляли внутривенным болюсным введением раствора фентанила 0,0014 мг/кг и пропофола-липура 2,14 мг/кг (B. Braun, Germany). Миоплегию проводили листеноном (2,5 мг/г) и пипекуронием (0,06 мг/кг). Анестезию поддерживали дробным введением фентанила (0,003–0,004 мг/кг/час) на фоне ингаляции севофлюрана (МАК до 1) по методике low flow с потоком свежих газов не менее 0,5 л/час. ИВЛ проводили с контролем по объему, с FiO_2 40% аппаратом Аэспайр (Дж. Электрик, США). Контролировали уровень АД, ЧСС, капнограмму, глубину нейромышечного блока и ЭКГ, при этом BIS-мониторинг не проводили.

У пациентов основной группы ($n=57$) в качестве анестезиологического пособия применили мультимодальную анестезию. Премедикация была аналогичной. В операционной катетеризировали эпидуральное пространство на уровне T7–T8 с проведением катетера (B. Braun, Germany) краниально на 4 см. Выполняли общепринятые тесты верификации нахождения катетера в эпидуральном пространстве с обязательным введением 40 мг 2% раствора лидокаина. В качестве локального анестетика использовали

Materials and Methods

During the period from 2011 to 2013 in the Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary 92 patients, 57 to 74 years old, were examined. Patients with colon cancer were treated by a surgery. The study was approved by the ethics committee; the patients were informed about the upcoming surgery and anesthesia and provided the written informed consent. All patients had anesthesia risk of 3rd class (ASA). Patients with a blood loss of over 500 ml (as determined by an aspiration-gravimetric method), and patients who received inotropic support, or those who suffered from diabetes were excluded from the study. Endoscopic interventions were excluded. All patients were discharged from the hospital without any assessment of the duration of stay. There was no gender preferential for inclusion into the study group. The patients were divided into 2 groups: study group and comparison group. Patients of comparison group ($n=35$) received a combined inhalation-intravenous anesthesia under myoplegia and mechanical ventilation as an anesthesia care. All patients received oral sedative drugs and 2500 IU of dalteparin subcutaneously the evening before the surgery. On the day of operation premedication was prescribed that included anti-histamines (diphenhydramine 20 mg intramuscularly, IM) and treatment for prevention of infectious and inflammatory complications (ceftriaxone 1 g administered 40 minutes before skin incision). Induction of anesthesia was performed by intravenous bolus administration of solution of fentanyl (0.0014 mg/kg) and propofol-lipuro (2.14 mg/kg) (B. Braun, Germany). Myoplegia was performed with listenon (2.5 mg/g) and pipecuronium (0.06 mg/kg). Anesthesia was maintained by fractional introducing of fentanyl (0.003–0.004 mg/kg/h) with sevoflurane inhalation (MAC to 1) based on the low flow technique with the fresh gas flow (at least 0.5 l/h). Ventilation was carried out with Aespire (J. Electricians, USA) with control by volume and 40% FiO_2 . We controlled the blood pressure, heart rate, capnogram, the depth of neuromuscular block, and the ECG without BIS-monitoring.

Multimodal analgesia applied to patients of study group ($n=57$) as an anesthesia care. Premedication was similar. Epidural space was catheterized in the operating room at the T7–T8 level with navigation of the catheter (B. Braun, Germany) cranially up to 4 cm. Standard tests of verification of the catheter presence in the epidural space were carried out with the obligatory introduction of 40 mg of 2% lidocaine. As a local anesthetic, 50 mL of ternary mixture (0.2% solution of ropivacaine (AstraZeneca) up to 50 ml, 2 ml of fentanyl 0.005% and 0.1 ml of adrenaline 0.1%) was employed. In all cases, the delivery system was represented by a Spase Com (B. Braun, Germany) pumping station. The initial infusion rate was 10 ml/h. Fentanyl (0.1 mg) was administered once before the skin incision. Later the anesthesia was maintained by continuous infusion of local anesthetic with the sevoflurane inhalation according to the scheme with a lower MAC (to 0.5). Myoplegia was also carried out, as well as in the comparison group. Infusion therapy was performed using a balanced isotonic Sterofundin in a dose of 7–8 ml/kg/h. The mean duration of surgery in the study group was 85 minutes and 90 minutes in the comparison group. Study points were defined as 10–15 minutes before induction of anesthesia, the

50 мл трехкомпонентной смеси — ропивакаин 0,2% раствор (AstraZeneca) до 50 мл., фентанил 0,005% 2 мл и адреналин 0,1% 0,1 мл. Средством доставки во всех случаях была насосная станция Spase Com (B. Braun, Germany). Начальная скорость инфузии составляла 10 мл/час. Фентанил (0,1 мг) вводили системно однократно перед разрезом кожи. В дальнейшем анестезию поддерживали постоянной инфузией локального анестетика на фоне ингаляции севофлурана по указанной схеме с меньшей МАК (до 0,5). Миоплегию проводили так же, как и в группе сравнения. Инфузионную терапию осуществляли сбалансированным изотоническим препаратом стерофундин в дозе 7—8 мл/кг/час. Средняя длительность операции в основной группе составляла 85 мин, в группе сравнения 90 мин. Исследовательскими точками были определены: 10—15 мин до индукции в анестезию (1-я точка); момент ревизии брюшной полости и тракции кишечника как наиболее травматичный (2-я точка); и окончание операции (3-я точка). Изучение раннего послеоперационного периода в указанных группах не входило в задачи данного исследования. Определяли уровень инсулина и кортизола при помощи автоматического анализатора IMMULITE 1000 (USA) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных реагентов (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. UK). Содержание адреналина, норадреналина, дофамина в плазме определяли стандартным методом иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра Multiskan FC (Finland) с использованием стандартных наборов (3 CATELISA, Germany). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Характер распределения в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также построения гистограмм и частотного анализа. Поскольку исследуемые показатели не подчинялись закону нормального (гауссовского) распределения, то для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух независимых выборок) и Вилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок), количественные данные представляли в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице и на рисунке. До операции статистически значимых различий изучаемых показателей между группами не выявлено, а в момент операции и после нее имелись существенные различия. Установлены статистически значимые различия изученных показателей в динамике наблюдений (1-я, 2-я, 3-я точки) по обеим группам (табл.).

Концентрация кортизола во 2-й исследовательской точке (момент операции) в основной группе оказалась статистически значимо ниже (на 21,1%), чем в группе сравнения, в которой отмечалось увеличение этого показателя на 38,2% по сравнению с исходным, что превышало верх-

abdomen revision and intestinal traction, as the most traumatic moment, and the end of operation. The study of early postoperative period in these groups is beyond the scope of this study. Cortisol and insulin levels were determined by ELISA with automatic analyzer IMMULITE 1000 (USA) using standard reagents (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. UK). Adrenaline, noradrenaline, dopamine in the plasma was determined by ELISA with a microplate photometer Multiskan FC (Finland) using standard kits (3 CATELISA, Germany). Statistical data processing was performed in Statistica-6 program. The distribution of a number of variations was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, as well as histograms and frequency analysis. Because the studied parameters were not the subject of normal (Gaussian) distribution, the nonparametric Mann-Whitney test (for comparison of two independent samples) and Wilcoxon (to compare two dependent samples) were employed for testing the statistical hypothesis, and quantitative data were expressed as median (*Me*) and interquartile amplitude.

Results and Discussion

The results are presented in the table and figure. Before surgery, there were no statistically significant differences in studied parameters between groups. At the time of and after the surgery the statistically significant differences during the observation (1st, 2nd, 3rd study points) were defined (Table).

As shown in the Table, cortisol level at the 2nd study point (the time of a surgery) in the study group was significantly lower (21.1%) than in the comparison group that demonstrated an increase in this parameter by 38.2% compared to a baseline exceeding the upper normal values. At the 3rd study point (at the end of operation), the cortisol level in the comparison group had a tendency to further increase (by 46.8% compared to baseline), and in the study group hypercortisolemia was not observed. The difference between groups was 32.3%.

Insulin level in the 2nd study point was significantly higher (by 21.5%) in the study group than in the comparison group. The level of adrenaline in the 2nd study point was lower than the initial one by 35.9% for patients of the study group, whereas in the comparison group it was higher by 35.9% exceeding 2-fold the level of adrenaline of the study group patients. At the end of operation (3rd study point) the level of adrenaline continued to increase in the comparison group, and the same indicator in the study group decreased (the difference was 65.8%).

Level of norepinephrine in serum before the induction of anesthesia in both groups did not differ significantly. At the traumatic moment of the operation there was a significant growth of this indicator (by 40.1%) in the comparison group and a decrease in the study group (by 21.2%) compared to a baseline. At the end of the operation (3rd study point) in both groups norepinephrine levels remained at the level of the 2nd study point. Level of dopamine in the

«Стресс-ответ» организма при различных видах обезболивания при операциях по поводу рака толстого кишечника, Me (QL; QH).

«Stress-response» of the organism with various types of anesthesia during surgery for colon cancer, Me (LQ; HQ).

Test indicators	Values of indicators on study stages					
	Befor operation		Traumatic moment of opertion		After operation	
	Groups of patients					
	Study (n=57)	Comparison (n=35)	Study (n=57)	Comparison (n=35)	Study (n=57)	Comparison (n=35)
Cortisol, µg/dl	22.1	18.1	23.1	29.3	23.0	34.0
(5–25 µg/dl)	(14.8; 23.7)	(14.7; 22.2)	(20.5; 25.4)	(26.1; 34.9)***	(16.3; 27.0)	(29.7; 36.5)**
Insulin, µU/ml	7.73	6.30	7.90	6.20	6.43	7.08
(2–28.4 µU/ml)	(5.05; 12.50)	(3.92; 8.76)	(4.0; 12.95)	(4.18; 7.29)*	(4.50; 11.70)	(5.10; 9.83)
Adrenalin, pg/ml	85.85	88.4	55.0	112.0	42.3	124.0
(<100 pg/ml)	(71.05; 94.75)	(54.3; 100.0)	(22.45; 61.13)#	(83.5; 122.1)*****	(33.4; 53.8)#	(110.0; 136.3)***
Norepinephrine, pg/ml	355.0	360.0	293.0	601.2	290.0	513.3
(<600 pg/ml)	(309.5; 415.0)	(303.8; 410.1)	(228.5; 319.0)#	(520.0; 698.5)*****	(249.0; 347)	(470.0; 606.1)***
Dopamine, pg/ml	50.0	40.2	36.9	108.0	34.6	116.0
(<100 pg/ml)	(43.0; 63.9)	(36.4; 55.2)	(33.0; 41.4)##	(89.2; 116.0)*****	(25.0; 37.9)	(91.1; 157.9)***
Glucose, mmol/L	5.60	5.50	6.70	7.20	6.90	7.10
	(5.10; 6.10)	(4.80; 6.13)	(5.40; 7.20)##	(7.0; 8.25)	(5.50; 7.50)###	(6.55; 7.60)

Note: * – differences between the groups were statistically significant at $P<0.05$; ** – $P<0.01$; *** – $P<0.001$ (Mann-Whitney test for paired comparisons of independent samples); # – differences in comparison to the previous stage of the study are statistically significant at $P<0.05$; ## – $P<0.01$; ### – $P<0.001$ (Wilcoxon test for paired dependent samples). Me – median (50%), QL – lower (25%) QU – upper (75%) quartile (in brackets). Standard values and the dimension of parameters are given in parentheses.

Примечание: Test indicators – исследуемый показатель. Здесь и для рисунка: Cortisol, µg/dl – кортизол, мкг/дл; Insulin, µU/ml – инсулин, мкМЕ/мл; Adrenalin, pg/ml – адреналин, пг/мл; Norepinephrine, pg/ml – норадреналин, пг/мл; Dopamine, pg/ml – дофамин, пг/мл; Glucose, mmol/L – глюкоза, ммоль/л; Study stages – этапы исследования; Befor operation – до операции; Traumatic moment of operation – травматичный момент операции; After operation – после операции; Groups of patients – группы больных; Study – основная; Comparison – сравнения. * – различия между группами статистически значимы при $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$ (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок); # – различия в сравнении с показателями предыдущей точки исследования статистически значимы при $p<0.05$; ## – $p<0.01$; ### – $p<0.001$ (критерий Вилкоксона для парного сравнения зависимых выборок). Ме – медиана (50%), QL – нижний (25%), QU – верхний (75%) квартили (указаны в скобках). Нормативные значения и размерность показателей указаны рядом в скобках.

ние значения нормы. В 3-й исследовательской точке (окончание операции) концентрация кортизола в группе сравнения имела тенденцию к дальнейшему повышению (увеличение на 46,8% по сравнению с исходным), а в основной группе гиперкортизолемиа не наблюдалась. Разница между группами составила 32,3%.

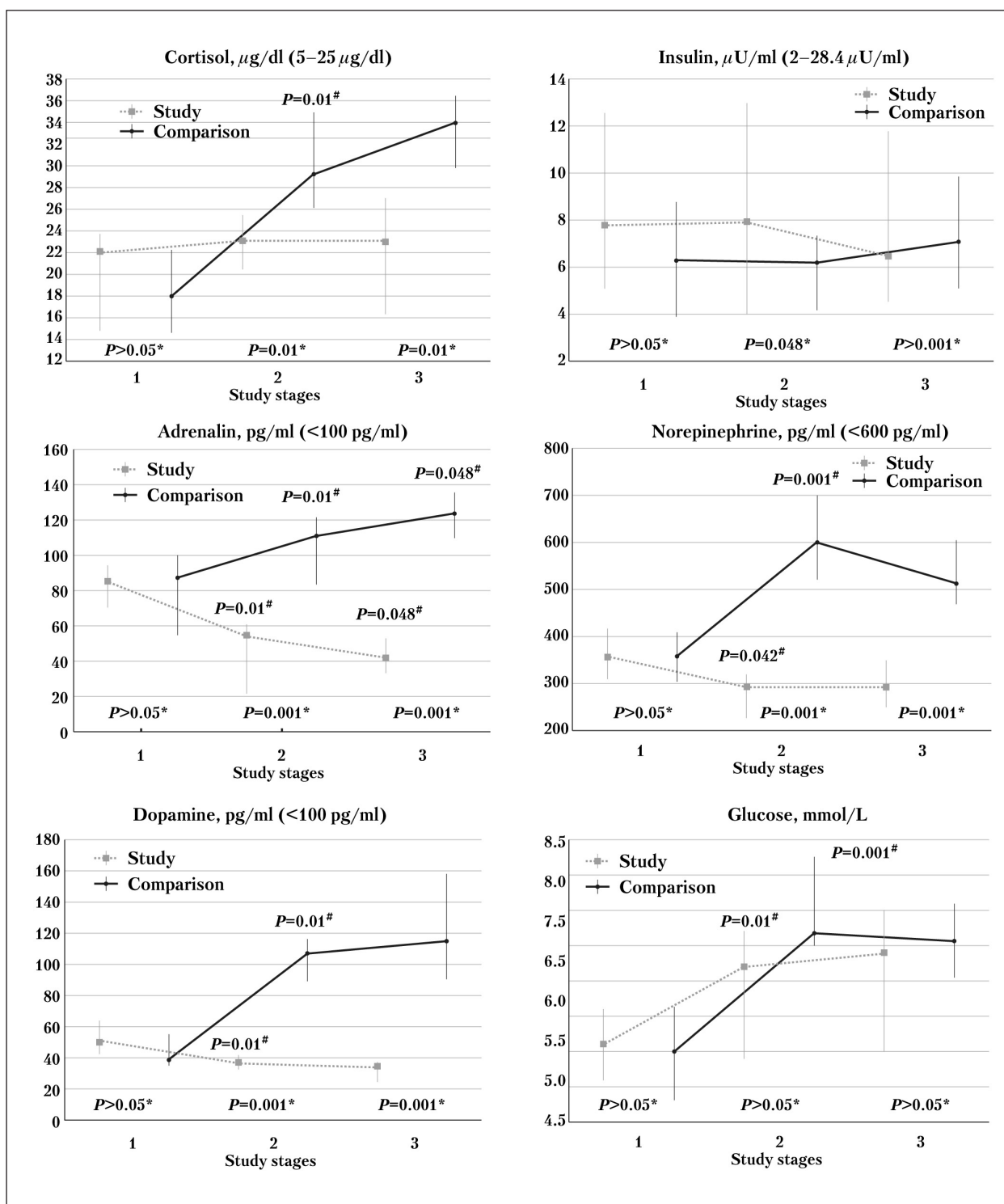
Содержание инсулина во 2-й исследовательской точке в основной группе было статистически значимо выше (на 21,5%), чем в группе сравнения. Концентрация адреналина во 2-й исследовательской точке у пациентов основной группы была ниже исходной на 35,9%, а в группе сравнения – выше на 35,9%, превышая в 2 раза содержание адреналина у пациентов основной группы. По окончании операции (3-я исследовательская точка) в группе сравнения продолжалось увеличение концентрации адреналина, а у пациентов основной группы – снижение (разница составила 65,8%).

Концентрация норадреналина в сыворотке перед индукцией в анестезию в обеих группах статистически значимо не различалась. В травматичный момент операции по сравнению с исходным в группе сравнения отмечали существенный рост данного показателя (на 40,1%), а у пациентов основной группы – снижение (на 21,2%). По

traumatic moment of operation for patients of the study group, compared to baseline, decreased by 26.2%, while for patients of the comparison group this indicator increased 2.7-fold. After the operation, the level of dopamine in both groups did not change.

Level of glucose in serum of patients of the study group and the comparison group during the traumatic moments of operations significantly exceeded the initial values by 16.4 and 23.6%, respectively. After the operation, the level of glucose in both groups did not change demonstrating persistence of hyperglycemia.

Therefore, the study of 'stress' hormones, insulin and glucose indicates activation of 'hypothalamic-pituitary-adrenal cortex' system under the stress caused by a traumatic surgical procedure in cancer patients. Hypercortisolemia in the comparison group at the traumatic moment of operation is explained by the fact that the targets of systemic anesthesia-analgesia are supraspinal structures. Lack of hypercortisolemia at this moment in the study group demonstrates the reliable prevention of sympathetic afferentation from the injury site, even with a low concentration of local anesthetic solution. Further dynamics of cortisol level increases at the end of the operation confirms previous point of view. Cortisol, as a major adaptive regulator of 'stress



Оценка «стресс-ответа» организма при различных видах обезболивания при операциях по поводу рака толстого кишечника, Me (QL; QH).

Evaluation of «stress-response» of the organism under various types of anesthesia during surgery for colon cancer, Me (LQ; HQ).

Note: 1 — Before operation; 2 — Traumatic moment of operation; 3 — After operation. * — the comparison between the groups (Mann-Whitney test for paired comparison of independent samples); # — the comparison with the previous stage of the study (Wilcoxon test for paired comparison of dependent samples), the null hypothesis is rejected at $P<0.05$. Me — median (50%), QL — lower (25%) QU — the upper (75%) quartile. Standard values and the dimension of parameters are given in parentheses.

Примечание: 1 — до операции; 2 — травматичный момент операции; 3 — после операции. * — сравнения между группами (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок); # — сравнения с показателями предыдущей точки исследования (критерий Вилкоксона для парного сравнения зависимых выборок), нулевая гипотеза отвергалась при $p<0.05$. Me — медиана (50%), QL — нижний (25%) QU — верхний (75%) квантили. Нормативные значения и размерность показателей указаны в скобках.

окончании операции (3-я исследовательская точка) у пациентов обеих групп содержание норадреналина оставалось на уровне 2-й точки наблюдения. Концентрация дофамина в травматичный момент операции у пациентов основной группы по сравнению с исходным снижалась на 26,2%, а у пациентов группы сравнения — увеличивалась в 2,7 раза. После операции концентрация дофамина в обеих группах не изменялась.

Содержание глюкозы в сыворотке крови пациентов основной группы и группы сравнения в травматичный момент операции статистически значимо превышало исходные значения на 16,4 и 23,6% соответственно. После операции содержание глюкозы в обеих группах не изменялось — сохранялась гипергликемия.

Таким образом, исследование «стрессовых» гормонов, инсулина и глюкозы свидетельствует об активации системы «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» в условиях стресса, вызванного достаточно травматичным хирургическим вмешательством у онкологических больных. Гиперкортизолемиа в травматичный момент операции в группе сравнения объясняется точкой приложения компонентов системной анестезии-аналгезии — это супраспинальные структуры. Отсутствие гиперкортизолемиа в этот момент в основной группе свидетельствует о надежном предотвращении симпатической афферентации из места повреждения даже при применении слабо концентрированного раствора локального анестетика. Дальнейшая динамика кортизолемиа по окончании операции подтверждает предыдущую точку зрения. Кортизол, будучи основным адаптивным регулятором «стресс-ответа» [12], является, кроме того, важнейшим гормоном катаболизма [7]. Высокий уровень сывороточного кортизола, с одной стороны, способствует активации глюконеогенеза [17], а с другой — ингибирует периферическую утилизацию глюкозы стресс-зависимым образом, подавляя ее захват и использование в периферических тканях путем дискоординации (вплоть до появления необратимого дефекта) работы рецептора «инсулин/внутриклеточный сигнальный путь» [7].

Одним из важнейших признаков выраженности «стресс-ответа» на повреждение является изменение концентрации плазменных катехоламинов. Гиперкатехоламинемия (преимущественно за счет адреналина) в группе сравнения в травматичный момент и дальнейший ее рост, показанный в нашем исследовании, указывают на неспособность системного введения препаратов для анестезии предотвращать симпатическую афферентацию с последующим «стресс-ответом». В то же время отсутствие «дрейфа» содержания катехоламинов в основной группе указы-

response' [12], is also the most important catabolic hormone [7]. The high level of serum cortisol, on one hand, contributes to the activation of gluconeogenesis [17], and on the other hand, inhibits peripheral glucose disposal in stress-dependent manner, suppressing its capture and utilization in peripheral tissues by uncoordinated (up to irreversible defect) insulin receptor — intracellular signaling [7].

One of the major signs of the severity of the «stress response» to injury is the level of plasma catecholamines. Hypercatecholaminemia (mainly due to adrenaline) in the comparison group at the traumatic time and further growth of indicators point to the failure of systemic administration of drugs for anesthesia to prevent sympathetic afferentation followed by «stress response». At the same time, the absence of catecholamine level drift in the study group indicates the ability of multimodal anesthesia to prevent hypermetabolic response to stress [18].

The main reason for insulin resistance (the key anabolic hormone) is considered to be a high level of serum cortisol, which indirectly promotes gluconeogenesis in the later period presumably due to the amino acids of skeletal muscle proteins. Dynamics of insulin levels in our patients suggest the ability of multimodal anesthesia to maintain a high level of insulin in serum at traumatic moment in conjunction with the lack of hyperglycemia. To ensure a stable glycemic profile after operation in patients with an epidural catheter less insulin is needed. Thereby, the multimodal anesthesia prevents possible insulin resistance. Postoperatively even a slight hyperglycemia may contribute to unfavorable outcome after surgery on the colon (the results of a retrospective analysis of more than 7,500 colectomies) [19].

Thus, the effectiveness of various methods of anesthesia can be judged by hormonal background of intraoperative period, but these studies are quite time-consuming and expensive for anesthesiologists to use on a daily basis. Based on these data it can be argued that multimodal anesthesia is more effective method for traumatic surgery on the colon than modern inhalation-intravenous anesthesia [20, 21]. Interrupting sympathetic afferentation from the injury site, multimodal anesthesia reduces the severity of metabolic reactions to surgical stress and thereby has a stress-limiting and stress-modeling effect [22, 24].

вает на способность мультимодальной анестезии предотвращать гиперметаболическую реакцию на стресс [18].

Основной причиной резистентности к инсулину (ключевому анаболическому гормону) считается высокая концентрация сывороточного кортизола, который опосредованно способствует глюконеогенезу в более поздний период за счет

аминокислот белков скелетной мускулатуры. Динамика содержания инсулина у наших пациентов свидетельствует о способности мультимодальной анестезии поддерживать его более высокую концентрацию в сыворотке в травматичный момент на фоне отсутствия гипергликемии. Для обеспечения стабильного гликемического профиля после операции пациентам, имевшим эпидуральный катетер, необходима меньшая концентрация инсулина. Таким образом, мультимодальная анестезия профилирует возможную резистентность к инсулину. В послеоперационном периоде даже незначительная гипергликемия может способствовать неблагоприятному исходу после оперативных вмешательств на толстой кишке (результаты ретроспективного анализа более 7500 колэктомий) [19].

Литература

1. Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств. М.: Медицинская технология; 2011: 1–31.
2. Weledji E.P., Assob J.C. The systemic response to surgical trauma—a review. *East Cent. Afr. J. Surg.* 2012; 17 (2): 3–12.
3. Weledji E.P. Cytokines and postoperative hyperglycaemia: from Claude Bernard to enhanced recovery after surgery. *Int. J. Surg. Res.* 2014; 3 (1): 1–6. <http://dx.doi.org/10.5923/j.surgery.20140301.01>
4. Adas G., Kemik A., Adas M., Koc B., Gurbuz E., Akcakaya A., Karahan S. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int. J. Biomed. Sci.* 2013; 9 (4): 237–242. PMID: 24711760
5. Weledji E.P. Cytokines and metabolic response to surgery. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014; 5 (2): 1–5. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000197>
6. Овечкин А.М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012; 6 (1): 32–40.
7. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Crit. Care Pain.* 2004; 4 (5): 144–147. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaccp/mkh040>
8. Венугопал К., Свами М. Физиология боли. В кн.: Недашковский Э.В., Кузков В.В. Базовый курс анестезиолога. Архангельск: Северный ГМУ; 2010: 113–116.
9. Киров М.Ю., Кузков В.В. Оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде: обзор литературы. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2012; 9 (5): 56–66.
10. Moore F.D. Metabolism care of the surgical patients. Philadelphia: WB Saunders; 1959: 1011.
11. Campbell C.J. Metabolic care of the surgical patient. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960; 42 (8): 1454.
12. Lehrke M., Broedl U.C., Biller-Friedmann I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K., Göke B., Kilger E., Parhofer K.G. Serum concentration of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7152>. PMID: 19087258
13. Cwik J. Postoperative considerations of neuroaxial anesthesia. *Anesthesiol. Clin.* 2012; 30 (3): 433–443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.005>. PMID: 22989587
14. Kehlet H. Role neural stimuli and pain. Mediators of sepsis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992: 196–203.
15. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg. Anesth.* 1996; 21 (6 Suppl): 35–37. PMID: 8956419
16. Guay J., Choi P.T., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. *Anesth. Analg.* 2014; 119 (3): 716–725. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000339>. PMID: 24977635
17. Lin B., Morris D., Chou J. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell. Biol.* 1998; 17 (11): 967–974. PMID: 9839806
18. Leboeuf B., Renold A., Cahill G.F. Studies of rat adipose tissue in vitro. Further effects of cortisol on glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 1962; 237: 988–991. PMID: 14463331

Таким образом, определяя гормональный фон интраоперационного периода, можно судить об эффективности тех или иных методов анестезии, однако эти исследования достаточно длительны и дорогостоящи для применения в повседневной работе анестезиолога. На основании полученных данных можно утверждать, что мультимодальная анестезия является более эффективным методом при травматичных операциях [20, 21] на толстой кишке, чем современная ингаляционно-внутривенная анестезия. Прерывающая симпатическую афферентацию из места повреждения, мультимодальная анестезия уменьшает выраженность метаболических реакций на хирургический стресс [22, 24] и таким образом обладает стресс-лимитирующим и стресс-моделирующим действием.

References

1. Gorobets E.S. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya pri vypolnenii travmatichnykh khirurgicheskikh vmeshatelstv. [Multimodal combined anesthesia in traumatic surgical procedures]. Moscow: Meditsinskaya Tekhnologiya; 2011: 1–31. [In Russ.]
2. Weledji E.P., Assob J.C. The systemic response to surgical trauma — a review. *East Cent. Afr. J. Surg.* 2012; 17 (2): 3–12.
3. Weledji E.P. Cytokines and postoperative hyperglycaemia: from Claude Bernard to enhanced recovery after surgery. *Int. J. Surg. Res.* 2014; 3 (1): 1–6. <http://dx.doi.org/10.5923/j.surgery.20140301.01>
4. Adas G., Kemik A., Adas M., Koc B., Gurbuz E., Akcakaya A., Karahan S. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int. J. Biomed. Sci.* 2013; 9 (4): 237–242. PMID: 24711760
5. Weledji E.P. Cytokines and metabolic response to surgery. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014; 5 (2): 1–5. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000197>
6. Ovechkin A.M. Klinicheskaya patofiziologiya i anatomiya ostroi boli. [Clinical pathophysiology and anatomy of acute pain]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli.* 2012; 6 (1): 32–40. [In Russ.]
7. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Crit. Care Pain.* 2004; 4 (5): 144–147. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaccp/mkh040>
8. Venugopal K., Svami M. Fiziologiya boli. V kn.: Nedashkovsky E.V., Kuzkov V.V. Bazovyy kurs anesteziologa. [The physiology of pain. In: Nedashkovsky E.V., Kuzkov V.V. Basic course of anesthesiologist]. Arkhangelsk: Severnyi GMU; 2010: 113–116. [In Russ.]
9. Kirov M.Yu., Kuzkov V.V. Optimizatsiya gemodinamiki v perioperatsionnom periode: obzor literatury. [Hemodynamic optimization in perioperative period: literature review]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2012; 9 (5): 56–66. [In Russ.]
10. Moore F.D. Metabolism care of the surgical patients. Philadelphia: WB Saunders; 1959: 1011.
11. Campbell C.J. Metabolic care of the surgical patient. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960; 42 (8): 1454.
12. Lehrke M., Broedl U.C., Biller-Friedmann I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K., Göke B., Kilger E., Parhofer K.G. Serum concentration of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7152>. PMID: 19087258
13. Cwik J. Postoperative considerations of neuroaxial anesthesia. *Anesthesiol. Clin.* 2012; 30 (3): 433–443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.005>. PMID: 22989587
14. Kehlet H. Role neural stimuli and pain. Mediators of sepsis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992: 196–203.
15. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg. Anesth.* 1996; 21 (6 Suppl): 35–37. PMID: 8956419
16. Guay J., Choi P.T., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. *Anesth. Analg.* 2014; 119 (3): 716–725. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000339>. PMID: 24977635
17. Lin B., Morris D., Chou J. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell. Biol.* 1998; 17 (11): 967–974. PMID: 9839806

19. Carli F., Mayo N., Klubien K., Schricker T., Trudel J., Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97 (3): 540–549. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200209000-00005>. PMID: 12218518
20. Шарипова В.Х. Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>
21. Ледяйкин В.И., Пятаев Н.А. Влияние эпидуральной анальгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 27–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-27>
22. Любосhevский П.А., Забусов А.В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 31–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>
23. Борисов Д.Б., Крылов О.В., Поскотин И.Р., Капинос А.А., Тюрятин А.А., Шевелев А.В., Казакевич Е.В. Выбор метода периоперационного обезболивания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 39–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-39>
24. Горобец Е.С., Груздев В.Е., Зотов А.В., Типисев Д.А., Шин А.Р. Мульти-модальная комбинированная анестезия при травматических операциях. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (3): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-45>
18. Leboeuf B., Renold A., Cahill G.F. Studies of rat adipose tissue in vitro. Further effects of cortisol on glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 1962; 237: 988–991. PMID: 14463331
19. Carli F., Mayo N., Klubien K., Schricker T., Trudel J., Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97 (3): 540–549. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200209000-00005>. PMID: 12218518
20. Sharipova V.Kh. Primenenie regionarnykh metodov obezbolivaniya v sochetanii s obshchei anesteziie pri ekstrennykh torakalnykh operativnykh vmeshatelstvakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of a combination of regional and general anesthesia during emergency thoracic surgery. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>. [In Russ.]
21. Ledyaikin V.I., Pyataev N.A. Vliyaniye epiduralnoi analgezii na gemodinamiku i markery stressa pri ortopedicheskikh operatsiyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of epidural analgesia on hemodynamics and stress markers in children during orthopedic surgery. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (3): 27–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-27>. [In Russ.]
22. Lyuboshevsky P.A., Zabusov A.V. Vliyaniye regionarnoi anestezii na metabolicheskie i vospalitelnye izmeneniya pri abdominalnykh operatsiyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of regional anesthesia for restriction of metabolic and inflammatory changes during abdominal surgery. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 31–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>. [In Russ.]
23. Borisov D.B., Krylov O.V., Poskotinov I.R., Kapinos A.A., Tyuryapin A.A., Shevelev A.V., Kazakevich E.V. Vybor metoda perioperatsionnogo obezbolivaniya pti totalnom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Choice of a perioperative analgesia mode during hip joint replacement. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 39–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-39>. [In Russ.]
24. Gorobets E.S., Gruzdev V.E., Zotov A.V., Tipisev D.A., Shin A.R. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya pri travmatichnykh operatsiyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Multimodal combined anesthesia during traumatic operations. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (3): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-45>. [In Russ.]

Поступила 11.11.15

Submitted 11.11.15


НСР

 НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ
по РЕАНИМАЦИИ


Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи
при внезапной сердечной смерти проводятся
на регулярной основе
в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
совместно с Российским Национальным советом по реанимации
и Европейским советом по реанимации

Контактное лицо – директор курса,
д. м. н. Кузовлев Артем Николаевич
Тел.: 8 (926) 188-76-41

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com
www.niiorramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2
Сайт НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского – www.niiorramn.ru

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ: РЕГИОНАРНЫЙ КРОВОТОК И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (ОБЗОР, ЧАСТЬ I)

В. В. Мороз, И. А. Рыжков

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

Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I)

V. V. Moroz, I. A. Ryzhkov

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

В первой части обзора представлены данные литературы по: структурно-функциональной организации микроциркуляторного русла; регуляции сосудистого тонуса, включая местные (метаболические, миогенные механизмы, роль эндотелия и эритроцитов) и системные (нервные, гуморальные) факторы; общие вопросы нарушений микроциркуляции при кровопотере и шоке. Острая кровопотеря рассмотрена в аспекте стадийного течения компенсаторно-приспособительных процессов с вовлечением системы крови, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем организма. Описаны изменения транспорта кислорода, патогенез гипоксии и метаболических нарушений при кровопотере и геморрагическом шоке. Представлены примеры порочных кругов патогенеза острой кровопотери, как основы развития декомпенсированного геморрагического шока, а также отмечена важная роль нарушений гемостаза и реологии крови в этом процессе.

Ключевые слова: острая кровопотеря; геморрагический шок; патофизиология; микроциркуляция; транспорт кислорода

The first part of the review highlights the data on the structural and functional organization of the microvasculature; regulation of vascular tone including local (metabolic and myogenic mechanisms, role of endothelium and red blood cells) and systemic (nervous, humoral) factors; general issues of microcirculatory alterations in blood loss and shock. Acute blood loss is considered as a phasic development of compensatory and adaptive processes involving the blood system, cardiovascular, nervous and endocrine systems. Changes in oxygen transport, the pathogenesis of hypoxia and metabolic abnormalities in blood loss and hemorrhagic shock are described. Examples of the vicious circles contributing to acute blood loss pathogenesis are considered as a base for developing decompensated hemorrhagic shock in which the role of hemostasis and blood rheology alterations are also considered.

Key words: acute blood loss; hemorrhagic shock; pathophysiology; microcirculation; oxygen transport

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-66-89

Введение

Различные по своей природе заболевания (травма, заболевания желудочно-кишечного тракта [ЖКТ], гнойно-воспалительные, онкологические и акушерские заболевания) могут осложниться развитием интенсивного кровотечения. Возникающая при этом острая кровопотеря запускает в организме комплекс общепатологических (компенсаторно-приспособительных) ре-

Introduction

Diseases of different etiology (trauma, alterations of gastrointestinal tract, purulent infection and cancer, obstetric pathology, etc.) may be complicated by the development of intensive bleeding. Acute blood loss triggers a complex of pathological and compensatory reactions in the body. The ratio and the severity of these reactions are determined not only by the etiology of the underlying disease,

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Mr. Ivan Ryzhkov
E-mail: riamed21@gmail.com

акций, соотношение и выраженность которых определяются не только и не столько этиологией основного заболевания, сколько скоростью и общим объемом кровопотери, условиями окружающей среды, реактивностью и функциональными резервами организма (пол, возраст, генетические особенности, сопутствующая патология и др.).

Пусковым звеном патогенеза острой кровопотери является уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), что последовательно приводит к уменьшению венозного возврата и сердечного выброса, снижению системного артериального давления (АД) и гипоперфузии органов и тканей. Последний фактор в сочетании с нарушениями реологии крови приводит к расстройствам в системе микрогемодикуляции и развитию капилляротрофической недостаточности, являющейся непосредственной причиной гипоксии клеток [1]. Продолжающееся кровотечение и несостоятельность компенсаторных реакций организма и лечебных мероприятий, приводят к развитию патологических «порочных кругов», активации перекисного окисления липидов, прогрессированию гипоксии смешанного типа, тяжелых метаболических нарушений (ацидоз, водно-электролитные нарушения, истощение энергетических и пластических ресурсов клеток) и гибели клеток по механизму некроза или апоптоза [2, 3]. Результатом описанных патологических процессов являются нарушение функции органов и развитие полиорганной недостаточности с летальным исходом.

Геморрагический шок представляет собой крайнюю степень перечисленных выше гемодинамических и метаболических расстройств в результате острой массивной кровопотери. Он является разновидностью гиповолемического шока и для его развития необходим ряд условий: промежуток времени для развития ответных реакций организма; неадекватная перфузия тканей; расстройства клеточного метаболизма; потенциально смертельный характер поражений [3].

Нарушения кровообращения на микроциркуляторном уровне, возникающие при острой кровопотере и всегда выраженные при геморрагическом шоке, являются ключевым патогенетическим фактором развития гипоксии и дисфункции органов [4, 5]. Однако, несмотря на общие патоморфологические и функциональные проявления (снижение плотности перфузируемых капилляров, гетерогенность перфузии, замедление капиллярного кровотока, повышение вязкости крови и проницаемости эндотелия и др.), нарушения микрогемодикуляции, тем не менее, имеют свою специфику в зависимости от сосудистого региона организма. Данная специфика определяется как анатомо-функциональными особенностями кровоснабжения того или иного органа (системы ор-

but also by the intensity and the total volume of blood loss, environmental conditions, reactivity and functional reserves of the body (sex, age, genetic characteristics, comorbidities, and others).

The initiating factor in the pathogenesis of acute blood loss is a decrease in circulating blood volume (CBV), which successively leads to a decrease in venous return, cardiac output (CO), systemic blood pressure (BP) and to the hypoperfusion of organs and tissues. The latter factor, coupled with impaired blood rheology leads to microcirculation impairment and development of a «capillary failure» that represents a direct cause of cells' hypoxia [1]. The ongoing bleeding, failure of the body's compensatory reactions and therapeutic measures lead to the development of pathological «vicious circles», the activation of lipid peroxidation, the progression of mixed type hypoxia, severe metabolic alterations (acidosis, water and electrolyte imbalance, the exhaustion of energy and plastic resources of cells) and cells' death by the mechanisms of apoptosis or necrosis [2, 3]. Described pathological processes result in organ dysfunction and development of multiple organ failure with fatal outcome.

The hemorrhagic shock is an extreme degree of the above hemodynamic and metabolic disorders resulting from severe blood loss. It is a type of hypovolemic shock and requires a number of conditions for development: the interval of time for the development of the body's responses; inadequate tissue perfusion; disorders of cell metabolism; the potentially lethal nature of the injury [3].

Circulatory disorders at the microcirculatory level (microcirculation) arising in acute blood loss are always severe in hemorrhagic shock and appear to be key pathogenic factors in the development of hypoxia and organ dysfunction [4, 5]. However, despite the general structural and functional manifestations (decreased in the density of perfused capillaries, the heterogeneity of perfusion, slowing of capillary blood flow, increased blood viscosity and permeability of the endothelium etc.), the microcirculatory alterations, nevertheless, have specific features depending on the vascular region of the body. These features includes the anatomical and functional characteristics of blood perfusion to an organ accompanied by local vascular reactions of different intensity/direction of in response to blood loss and resulted alterations.

Part I of the review discusses general problems of the pathophysiology of acute blood loss and microcirculation. Particular changes in the regional blood flow and the microcirculation in several vascular beds will be addressed in part II of the review.

Microvasculature

The exchange of substances between blood and interstitial fluid is carried out at the level of the

ганов), так и различной выраженностью, а часто и направленностью, местных сосудистых реакций, возникающих в ответ на кровопотерю и связанные с ней патологические процессы.

В данном обзоре рассмотрены некоторые общие вопросы патофизиологии острой кровопотери и микроциркуляции (часть I) и особенности изменений регионарного кровотока и микроциркуляции в ряде сосудистых бассейнов (часть II).

Микроциркуляторное русло

Непосредственный обмен веществ между кровью и интерстициальной жидкостью осуществляется на уровне микроциркуляторного русла (МР). Условно считается, что МР составляют сосуды с диаметром менее 200 мкм. К ним относят артериолы, метартериолы с прекапиллярными сфинктерами, основной канал и истинные капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Однако в современном понимании микроциркуляция включает в себя: движение крови по МР (микрорегуляция); движение лимфы в начальных отделах лимфатической системы; движение (обмен) интерстициальной жидкости [6]. В комплексе с паренхиматозными клетками, соединительной тканью и регуляторными механизмами приведенные компоненты образуют микроциркуляторно-тканевую систему (синоним: функциональный элемент органа), являющуюся структурно-функциональной единицей органа [7]. В зависимости от выполняемой в системе кровообращения функции все сосуды можно подразделить на шесть групп [8]: 1) амортизирующие сосуды (аорта и крупные артерии); 2) резистивные сосуды (мелкие артерии и артериолы); 3) сосуды-сфинктеры (метартериолы); 4) обменные сосуды (капилляры и мелкие венулы); 5) емкостные сосуды (венулы и вены); 6) шунтирующие сосуды (артериоло-венулярные анастомозы). Как видно из приведенной классификации, на уровне микроциркуляции представлено большинство из «функциональных групп» сосудов, что еще раз подчеркивает важность этого отдела в общей системе кровообращения.

К резистивным сосудам относят главным образом концевые артерии и артериолы, имеющие относительно малый просвет и толстые стенки с развитой гладкой мускулатурой. Артериолы обладают значительно большим сосудистым сопротивлением, чем другие отделы сосудистой системы, поэтому общее сосудистое сопротивление любого органа определяется преимущественно сопротивлением артериол. Изменения степени сокращения гладкомышечных клеток этих сосудов (сосудистого тонуса) приводят к отчетливым изменениям их диаметра и, следовательно, сопротивления, что служит основным механизмом ре-

microvasculature (MV). The MV is considered to include vessels with diameters less than 200 microns. These are arterioles, metarterioles with the precapillary sphincters, main channel and true capillaries, venules and arteriovenous anastomoses. From the modern sense of view, the microcirculation includes: the movement of blood through the MV (microhemocirculation); the movement of lymph within the initial parts of the lymphatic system; the movement (exchange) of interstitial fluid [6]. In concert with parenchymal cells, connective tissue and regulatory mechanisms these components form «microcirculatory-tissue system» (synonym: the functional element of an organ) representing a structural and functional unit of the organ [7]. Depending on the functions in the circulatory system, all the vessels can be divided into six groups [8]: 1) elastic «damping» vessels (aorta and large arteries); 2) resilient vessels (small arteries and arterioles); 3) sphincters (metarterioles); 4) exchange vessels (capillaries and small venules); 5) «capacious» vessels (venules and veins); 6) shunt vessels (arteriovenous anastomoses). As seen from the classification, the majority of «functional groups» of vessels is represented at the level of microcirculation, which once again underlines the importance of this part for the entire circulatory system.

Resilient vessels are represented by terminal arteries and arterioles of a relatively smaller diameter, with thick walls and well-developed smooth muscles. Arterioles have a significantly larger vascular resistance than other segments of the vascular system, thus the total vascular resistance of any organ is determined mainly by the resistance of the arterioles. Changes in the degree of smooth muscle contraction in these vessels (vascular tone) lead to a distinct changes in their diameter and hence in resistance. This is the principal mechanism of regulation of a volume blood flow in different vascular beds [8, 9]. Precapillary sphincters are the ultimate short parts of the precapillary arterioles (metarterioles). Their constriction or dilation determines the number of functioning capillaries, ie, exchange surface area of the capillaries.

Capillaries are the smallest blood vessels with an average diameter of 5–8 μm , a wall thickness of 1 μm and a length of about 0.5–0.75 μm [8; 9]. There are three types of capillaries [10]: the continuous (in the muscles, connective tissue, nervous system, skin), fenestrated (in the endocrine organs, small intestine, nephrons) and sinusoidal types (in the liver, spleen and bone marrow). Structural differences between these types define different types of the exchange of various substances between blood and interstitial fluid. The capillaries and partly venules are represented by exchange vessels since the processes of filtration and diffusion occur in their walls. At the rest, blood circulates in about 25–30%

гуляции объемной скорости кровотока в различных сосудистых бассейнах [8;9]. Прекапиллярные сфинктеры — последние короткие отделы прекапиллярных артериол (метартериол). От их сужения или расширения зависит число функционирующих капилляров, т.е. площадь обменной поверхности капилляров.

Капилляры — мельчайшие кровеносные сосуды. Их средний диаметр — 5–8 мкм, толщина стенки — 1 мкм, а длина — около 0,5–0,75 мм [8, 9]. Выделяют 3 типа капилляров [10]: непрерывного (в мышцах, соединительной ткани, нервной системе, коже и др.), фенестрированного (эндокринные органы, тонкий кишечник, почечные клубочки) и синусоидного типа (в печени, селезенке и костном мозге). Структурные отличия между ними определяют различия типа обмена веществ между кровью и интерстициальной жидкостью. Капилляры и в меньшей степени венулы — это обменные сосуды, так как именно в них осуществляются процессы фильтрации и диффузии. В покое кровь циркулирует лишь примерно в 25–30% капилляров. Плотность капилляров (как и отношение числа перфузируемых капилляров к неперфузируемым) в различных органах существенно варьирует, что определяется прежде всего потребностями того или иного органа в кровоснабжении в покое и при функциональной нагрузке. Увеличение числа перфузируемых капилляров имеет большое значение, так как при этом уменьшается диффузионное расстояние между капиллярами и клетками. Капилляры не способны к активным сокращениям. Соотношение между пре- и посткапиллярным сопротивлением имеет большое значение для гидростатического давления в капиллярах и, следовательно, для процессов фильтрации и реабсорбции («силы Старлинга»).

Капилляры объединяются в более крупные сосуды — венулы. Вены печени, мезентериального бассейна и подсосочкового сплетения кожи отличаются особенно большой емкостью, что определяет их важную роль в компенсаторно-приспособительных реакциях организма при гиповолемии.

Артериовенозные анастомозы (АВА), особенно хорошо развитые в коже дистальных отделов конечностей, выполняют роль шунтирующих сосудов. Когда эти сосуды открыты, кровоток через капилляры либо уменьшается, либо полностью прекращается [8].

На уровне микроциркуляции возникает ряд феноменов, которые не характерны для других отделов сосудистой системы. Примером может быть эффект Фареуса-Линдквиста, с помощью которого при прохождении крови по капиллярам ее эффективная вязкость снижается вдвое. Этот эффект объясняется ориентацией эритроцитов вдоль оси микрососуда, в результате чего вокруг них образуется оболочка из плазмы с низкой вязкостью, относительно которой легко скользят клетки крови [11].

of the capillaries. The capillary density, as well as the percentage of perfused capillaries in different organs, considerably varies that is primarily due by the needs of an organ in the blood supply at rest and during functional load. An increase in the number of perfused capillaries is of great value since it reduces the diffusion distance between the capillaries and cells. The capillaries are not capable of active contraction. The ratio between the pre- and post capillary resistance is important for the hydrostatic pressure in the capillaries and, hence, for the processes of filtration and reabsorption («starling forces»).

The capillaries are combined into larger vessels — venules. The veins of liver, mesenteric region and the papillary plexus of skin characterized by a particularly large capacity that determines an important role of these vessels in the compensatory reactions of the body during hypovolemia.

Arteriovenous anastomoses (AVA), particularly well developed in the skin of the distal extremities, serve as shunt vessels. When these blood vessels open, the blood flow through the capillaries either decreases or ceases completely [8].

There are a number of phenomena at the level of microcirculation that are not typical for other parts of the circulatory system. For example, the Fahraeus-Lindqvist effect is an effect where the passage of blood through capillaries is accompanied by a decrease in its effective doubled viscosity. This effect is explained by the orientation of red blood cells along the axis of microvessels. As a result, the plasmal sheath with a low viscosity is formed around the axial flow and red blood cells easily slide relatively to the sheath [11]. Other examples include intravascular erythrocyte aggregation, a temporary block of junctional sections of microvessels by leukocytes, or the appearance of plasma capillaries filled with only plasma [6].

Tissue perfusion and oxygenation are ultimately determined by the rate of capillary blood flow (convective substance transfer) and the density of the functioning capillaries, ie, their common exchange surface (diffusive substance transfer)[12]. These two factors are determined not only by the state of systemic hemodynamics, but mainly by the tone of precapillary vessels (arterioles). Through the regulation of vascular tone, the cardiac output is distributed between/inside organs in accordance with metabolic needs of a particular tissue region at a given time, for example, during functional hyperemia. In hypoperfusion state the adequate oxygenation of a separate cell depends on the delivery of oxygen by microvessels as well as on the intercapillary distance (the latter increases with decreasing the density of functioning capillaries) and the critical oxygen diffusion distance (the maximum distance the mitochondria can be away from an oxygen source) [13].

Другими примерами могут быть внутрисосудистая агрегация эритроцитов, временная закупорка устьевых отделов микрососудов лейкоцитами или появление «плазматических» капилляров, заполненных только плазмой [6].

Перфузия и оксигенация тканей в конечном итоге определяются скоростью капиллярного кровотока (перенос веществ по механизму конвекции) и плотностью функционирующих капилляров, т.е. их общей обменной поверхностью (перенос веществ по механизму диффузии) [12]. Эти два фактора определяются не только состоянием системной гемодинамики, но и, в значительной степени, тонусом прекапиллярных сосудов (артериол). Посредством регуляции сосудистого тонуса сердечный выброс «распределяется» между органами и внутри органов в соответствии с метаболическими потребностями конкретного региона ткани в данный момент времени, например, при функциональной гиперемии. В условиях гипоперфузии адекватная оксигенация конкретной клетки зависит от доставки кислорода по микрососудам, а также от таких факторов как расстояние между капиллярами (увеличивается при снижении плотности функционирующих капилляров) и критическое расстояние для диффузии кислорода (максимальное расстояние от микрососуда до митохондрии клетки при диффузии кислорода) [13].

Регуляция сосудистого тонуса

Сосудистым тонусом называют постоянное напряжение стенок кровеносных сосудов, противодействующее их растяжению под воздействием давления крови [14].

Для описания движения крови по системе сосудов применимо основное уравнение гидродинамики, которое устанавливает взаимосвязь между объемной скоростью кровотока в сосуде Q , градиентом давления в этом сосуде ΔP и его гидродинамическим сопротивлением R : $Q = \Delta P / R$. Объемная скорость кровотока Q отражает кровоснабжение (перфузию) того или иного органа за определенный промежуток времени и обычно измеряется в мл/мин/100 г ткани [11]. Гидродинамическое сопротивление сосуда зависит от нескольких факторов, взаимосвязь между которыми определяется законом Хагена-Пуазейля: $Q = \Delta P (\pi r^4) / (8 \eta L)$, где r — внутренний радиус сосуда, η — вязкость жидкости, L — длина сосуда. Из этого уравнения и основного закона гидродинамики следует, что $R = (8 \eta L) / (\pi r^4)$, т.е. сопротивление сосуда обратно пропорционально четвертой степени его радиуса. Именно поэтому сосудистый тонус имеет ключевое значение в регуляции объемного регионарного кровотока, поскольку от него зависит величина радиуса сосудов [9].

The regulation of vascular tone

Vascular tone is a constant tension of blood vessel walls, which counteracts stretching them under the influence of blood pressure [14].

To describe the movement of blood through the vascular system, the basic equation of hydrodynamics is applicable. It establishes the relationship between the volumetric blood flow rate in the vessel (Q), the pressure gradient in the vessel (ΔP) and its hydrodynamic resistance (R): $Q = \Delta P / R$. The volumetric blood flow rate (Q) reflects the perfusion of an organ for a certain period of time and is usually measured in ml/min/100g of tissue [11]. The hydrodynamic resistance of a vessel depends on several factors, the relationship between which is determined by the Hagen-Poiseuille law: $Q = \Delta P (\pi r^4) / (8 \eta L)$, where: r is the inner radius of vessel, η is the viscosity of fluid, L is the length of vessel. From this equation and the basic equation of hydrodynamics follows that $R = (8 \eta L) / (\pi r^4)$, i.e. vascular resistance is inversely proportional to the radius of the vessel by the factor of four. Vascular tone is critical for the regulation of regional blood flow since it determines the radius of vessels [9].

Vascular tone value is determined by the level of individual smooth muscle cells activity in a given region of the vasculature. Vascular smooth muscle has the ability to maintain the active tension over a long period of time [9]. Most vessels have some amount of pacemaker cells that are spontaneously depolarized and excite the neighboring cells. Shortening pacemaker cells are not dependent on the innervation of the vessel and observed even after denervation. Due to this phenomenon the vessel walls are at a certain tension even at rest (myogenic basal tone). The tension of most vessels at rest is determined not only by the basal tone, but also by contracting of smooth muscle cells under the influence of vasoconstrictor impulses arriving on sympathetic nerves. Such total tension of vessels at rest is called the neurogenic tone [8, 9].

At rest, the regional blood flow is determined by the metabolic needs of a particular organ: the higher needs, the more volumetric blood flow in the organ. Adaptive blood flow changes in the peripheral vessels are due to both the local and systemic (humoral and nervous) factors, which in varying degree affect the vascular smooth muscles tone in different organs.

Metabolic and intrinsic myogenic mechanisms are conventionally attributed to the local factors of vascular tone regulation (autoregulation). Both of these mechanisms are functioning on a base of principle of negative feedback: the deviation of any parameter of homeostasis (eg, decreased tissue pO_2 or the vascular wall tension) triggers a chain of reactions aimed at the return of deviated parameters to their

Величина сосудистого тонуса определяется уровнем активности отдельных гладкомышечных клеток того или иного региона сосудистой сети. Гладкая мускулатура сосудов обладает способностью сохранять активное напряжение на протяжении длительного периода времени [9]. В большинстве сосудов есть некоторое количество гладкомышечных клеток-пейсмекеров, которые спонтанно деполяризуются и возбуждают соседние клетки. Сокращения клеток-пейсмекеров не зависят от иннервации сосуда и наблюдаются даже после его денервации. Благодаря этому явлению стенки сосудов даже в покое находятся в состоянии некоторого напряжения (миогенный базальный тонус). Напряжение большинства сосудов в покое определяется не только базальным тонусом, но и сокращением гладкомышечных клеток под влиянием сосудосуживающих импульсов, поступающим по симпатическим нервным волокнам. Это суммарное напряжение сосудов называется тонусом покоя [8].

В покое регионарный кровоток определяется метаболическими потребностями того или иного органа: чем они выше, тем больше объемная скорость кровотока в этом органе. Приспособительные изменения кровотока в периферических сосудах обусловлены как локальными, так и системными (гуморальными и нервными) факторами, влияние которых на гладкую мускулатуру сосудов в разных органах различно.

К местным факторам регуляции (ауторегуляции) сосудистого тонуса условно относят метаболические и собственно миогенные механизмы. Общим для них является принцип функционирования по механизму отрицательной обратной связи: отклонение какого-либо параметра гомеостаза (например, снижение pO_2 в тканях или напряжения сосудистой стенки) запускает цепь реакций, направленных на возвращение отклонившегося параметра к исходным значениям. Так, метаболическая ауторегуляция периферического кровотока заключается в том, что гипоперфузия региона ткани приводит к снижению pO_2 и накоплению продуктов метаболизма в этом регионе, которые обладают сосудорасширяющим действием. Развивающаяся в этих условиях вазодилатация ведет к увеличению объемной скорости кровотока, а, следовательно, к увеличению доставки кислорода и «вымыванию» накопившихся метаболитов. При этом метаболические сосудорасширяющие влияния часто доминируют над нервными сосудосуживающими эффектами и в некоторых случаях полностью подавляют их [8]. Прямое вазодилатирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов (прежде всего артериол) оказывают следующие факторы: гипоксемия, респираторный (гиперкапния) и метаболический (гиперлактатемия) ацидоз, гиперкалиемия и гиперосмолярность внеклеточной жидкости. Слабым сосудорасширяю-

initial values. Thus, the metabolic autoregulation of peripheral blood flow consists in that the hypoperfusion of tissue region reduces pO_2 and leads to the local accumulation of metabolic products with vasodilatation properties. Vasodilatation, which develops in these conditions, leads to increasing in the volumetric flow rate and, consequently, to increased oxygen delivery and «washing out» of locally accumulated metabolites. The metabolic vasodilator effects often dominate over neural vasoconstrictor effects and in some cases completely suppress them [8]. The following factors have a direct vasodilating effect on the smooth muscle cells of the vessels (mostly arterioles): hypoxemia, respiratory (hypercapnia) and metabolic acidosis (hyperlactatemia), hyperpotassemia and the hyperosmolarity of the extracellular fluid. Pyruvate has a relatively weak vasodilating effect, whereas adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) and adenosine possess stronger effect. Currently, it is not exactly known, which of these metabolic factors more impacts the arteriolar tone in metabolic blood flow autoregulation.

The special role of the endothelium in the regulation of vascular tone should be highlighted, too. Since the eighties of XX century, the endothelium had been actively studied as an important factor in the regulation of local and systemic blood circulation, as well as a key element of the pathogenesis of various cardiovascular (hypertension, atherosclerosis) and other diseases (eg, inflammatory diseases) [9]. Blood vessels react completely differently to certain impacts in the absence of the endothelial lining. For example, acetylcholine causes vasodilation of the intact vessel, however, it causes vasoconstriction in the vessel devoided of endothelial lining [15]. It has been found that endothelial cells respond to different stimuli by producing of endothelium-derived relaxing factor (EDRF), which reduces the tone of the underlying vascular smooth muscle. This substance was subsequently identified as nitric oxide (NO). [16]. With an increase in concentration of intracellular Ca^{2+} , NO is synthesized from L-arginine by the enzyme NO-synthase. The NO is a small fat-soluble molecule, so it easily diffuse into the adjacent smooth muscle cells, causing their relaxation by stimulating the production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

Acetylcholine, bradykinin, vazointestinalny peptide (VIP) and substance P bind to specific membrane receptors on endothelial cells and activate Ca^{2+} channels, thus stimulating the production of NO by the endothelium. Another physiologically significant factor for NO synthesis is the shear stress, which is determined by the rate of blood flow and stimulates the production of NO by endothelial cells, mainly due to the activation of stretch-sensitive Ca^{2+} channels [17]. It is believed that in norm endothelial cells always produce a certain amount of NO, which in

шим действием обладает пируват, сильным — аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ) и аденозин. Точно неизвестно, какие из этих или других метаболитических факторов в наибольшей степени оказывают влияние на тонус артериол при метаболической ауторегуляции кровотока.

Отдельно следует выделить роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов. С 80-х годов XX века эндотелий активно изучается как важный фактор регуляции местного и системного кровообращения, а также ключевое звено патогенеза многих сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, атеросклероз) и других заболеваний (например, воспалительных) [9]. Кровеносные сосуды реагируют совершенно иначе на определенные воздействия при отсутствии эндотелиальной выстилки. Например, ацетилхолин вызывает вазодилатацию интактного сосуда, но в сосудах, лишенных эндотелиальной выстилки, вызывает вазоконстрикцию [15]. Было выявлено, что эндотелиоциты реагируют на различные стимулы продукцией локального фактора (эндотелиальный релаксирующий фактор, англ. EDRF), который снижает тонус лежащей под эндотелием гладкой мускулатуры сосуда. Это вещество в последующем было идентифицировано как NO (окись азота) [16]. При увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , NO синтезируется из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. Поскольку NO — это небольшая жирорастворимая молекула, она легко диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, вызывая их релаксацию, за счет стимулирования продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ).

Ацетилхолин, брадикинин, вазоинтестинальный пептид (ВИП) и субстанция P, связываясь со специфическими рецепторами на мембране эндотелиоцитов и активируя посредством этого Ca^{2+} каналы, стимулируют продукцию NO эндотелием. Другим физиологически значимым фактором синтеза NO является определяемое уровнем кровотока напряжение сдвига, которое стимулирует продукцию эндотелиальными клетками NO преимущественно за счет активации чувствительных к растяжению Ca^{2+} каналов [17]. Считается, что эндотелиальные клетки в норме всегда вырабатывают определенное количество NO, что в сочетании с другими факторами имеет большое значение в создании нормального результирующего сосудистого тонуса во всем организме [9]. Эндотелиальные клетки продуцируют также другие вазодилатирующие вещества («эндотелиальный гиперполяризующий фактор») и несколько сосудосуживающих факторов, включая эндотелины.

В последнее время все большее внимание в специализированной литературе уделяется та-

combination with other factors is important in the establishment of normal vascular tone in the organism [9]. Endothelial cells also produce other vasodilating substances (such as Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) and several vasoconstrictive agents, including endothelins.

In recent years, increasing attention has been attracted to studies of integrating factors of metabolic blood flow regulation as a conducted vasodilatation and release of ATP by red blood cells in response to decreasing oxyhemoglobin saturation [18]. The red blood cells are seen as a «sensors» of hypoxia. The amount of ATP released by them is proportional to the degree of oxyhemoglobin desaturation in the venous part of microvasculature. ATP binds to purinergic receptors on endothelium and causes the vasodilation that conducts upstream via the capillaries to the arterioles and small arteries, thereby regulating blood flow distribution in the region [19]. Conducted vasodilation is based on the NO secretion by the endothelium in response to chemical (ATP) and mechanical (shear stress) exposure, whereas the transmission of information takes place along the vascular wall via the gap junctions of cells, which involve changes in membrane potential and ionic concentrations. Conducted vasodilatation is carried out via both endothelial and smooth muscle cells of vascular wall.

In addition to the local metabolic impacts on vascular tone, many specific substances with cardiovascular effects have been defined, which are acting primarily via auto- or paracrine mechanisms. [9]. Histamine, the polypeptides bradykinin and kallidin possess a pronounced vasodilating patterns and capacity to increase the permeability of capillaries. Prostaglandins (PG) have different cardiovascular effects and have a pathophysiological significance in tissue injury and inflammation. PGA_1 and PGA_2 cause the dilation of mesenteric arterioles, reduce blood pressure, increase renal blood flow and urine output. PGF narrows the blood vessels and increases blood pressure. Prostacyclin inhibits and thromboxane enhances platelet aggregation and haemostatic vasoconstriction [8].

Some vessels (renal, brain, coronary) are able to maintain a constant volumetric blood flow during blood pressure fluctuations that is the base of the myogenic autoregulation of peripheral blood flow. This phenomenon is manifested by the contraction of vascular smooth muscle with an increase of perfusion pressure and the relaxation of the muscle with a decrease in pressure (Bayliss effect). This mechanism contributes to the stabilization of the blood supply to the organ in a fairly wide range of perfusion pressure changes. The myogenic autoregulation is independent of autonomic influences, so it is retained even after the transection of the vasomotor nerves [11].

The main role in the neural regulation of vascular tone belongs to the sympathetic adrenergic

ким интегрирующим факторам метаболической регуляции кровотока как проводная вазодилатация и высвобождение эритроцитами АТФ в ответ на снижение содержания в них оксигемоглобина (десатурацию) [18]. Эритроциты рассматриваются как своеобразные «сенсоры» гипоксии. Количество выделяемого ими АТФ пропорционально степени десатурации оксигемоглобина в венолярном отделе микроциркуляторного русла. АТФ связывается с пуринергическими рецепторами эндотелия и вызывает вазодилатацию, которая ретроградно через капилляры распространяется на артериолы и мелкие артерии, тем самым регулируя поступление и распределение крови в данном регионе [19]. В основе проводной вазодилатации лежит секреция эндотелием NO в ответ на химические (АТФ) и механические (напряжение сдвига) воздействия, при этом передача информации вдоль сосудистой стенки в виде изменения мембранного потенциала и проницаемости ионных каналов происходит через клеточные щелевые контакты (*англ.* gap junctions). Проводная вазодилатация осуществляется как через эндотелиоциты, так и через гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Помимо местных метаболических воздействий на сосудистый тонус установлены многие специфические химические вещества, обладающие сосудистыми эффектами, и действующие чаще всего по ауто- или паракринному механизму [9]. Гистамин, полипептиды каллидин и брадикинин обладают выраженным сосудорасширяющим эффектом и увеличивают проницаемость капилляров. Простагландины (Pg) обладают разными сосудистыми эффектами и имеют патофизиологическое значение при повреждении тканей и воспалении. PgA1 и PgA2 вызывают расширение артериол черной области, снижают АД и увеличивают почечный кровоток и диурез. Pg группы F суживают сосуды и повышают АД. Простациклин тормозит, а тромбоксан усиливает агрегацию тромбоцитов и вызывает гемостатическую вазоконстрикцию [8].

Некоторые сосуды (почечные, мозговые, коронарные) способны поддерживать постоянную объемную скорость кровотока при колебаниях АД, в основе чего лежит миогенная ауторегуляция периферического кровотока. Она обусловлена сокращениями гладких мышц сосудов при повышении перфузионного давления и их расслаблением при снижении давления (эффект Бейлиса). Этот механизм способствует стабилизации кровоснабжения органа в достаточно широком диапазоне изменений перфузионного давления. Миогенная ауторегуляция не зависит от вегетативных влияний, поэтому она сохраняется даже после перерезки сосудодвигательных нервов [11].

Основная роль в нервной регуляции сосудистого тонуса отводится симпатическим адре-

vasoconstrictor fibers, which release norepinephrine as a neurotransmitter. Increased efferent output in the fibers of this type leads to an increase in active stress of vascular muscles. Small arteries and arterioles of the skin, kidneys and mesenteric region are richly innervated by the vasomotor fibers. In the brain and skeletal muscles these vessels are innervated relatively weak [8]. The degree of contraction of vascular muscle depends directly on the impulsation frequency of vasomotor efferent nerves. In the absence of tonic vasoconstrictor nerve impulses (denervation), the vasodilation is limited by the basal myogenic vascular tone. Thus, the total vascular tone may be altered relative to resting neurogenic tone both towards vasoconstriction and vasodilation.

The parasympathetic cholinergic vasodilator fibers innervate blood vessels of the external genitalia. This same type of nerve fibers innervate pial and coronary vessels, but their impact on the tone of the arterioles in these organs seem to be not essential [9].

Humoral (hormonal) regulation is represented by dozens of biologically active substances, which affect vascular tone and the permeability of vessel wall through binding with specific membrane receptors on endothelial and smooth muscle cells. The catecholamines (epinephrine and norepinephrine), secreted by the adrenal medulla, circulate in blood in small concentrations under physiological conditions. Vascular responses to these two substances are different. The final effect of catecholamines on vascular wall (vasoconstriction or vasodilation) depends on the amount and the ratio of α - and β -adrenergic receptors on vascular muscle cells. The excitation of α -adrenergic receptors is accompanied by vasoconstriction, while the stimulation of β -adrenergic receptors lead to vasodilation. Norepinephrine acts primarily on α -adrenergic receptors and epinephrine acts on both α - and β -adrenergic receptors. Both types of the receptors are presented in most vessels. Epinephrine causes vasoconstriction of a vessel, if α -adrenergic receptors are dominated in the vessel, and it causes vasodilation, if β -adrenergic receptors are dominated. Epinephrine causes vasodilation at low (physiological) concentrations and vasoconstriction in high concentrations [8]. Such features of catecholamines action on vascular tone partly explain the differently directed blood flow changes in a number of organs during hemorrhage (the centralization of circulation).

Other vasoactive hormones are the renin-angiotensin-aldosterone system, antidiuretic hormone (vasopressin) and serotonin. Their role in the regulation of vascular tone is negligible in physiological conditions, but they have a leading role during blood loss and fluid and electrolyte alterations, that will be discussed in more detail hereinafter.

нергическим сосудосуживающим волокнам, медиатором которых является норадреналин. Повышение эфферентной импульсации в волокнах данного типа приводит к увеличению активного напряжения мышц сосудов. Сосудодвигательные волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, почек и чревной области. В головном мозгу и скелетных мышцах эти сосуды иннервированы относительно слабо [8]. Степень сокращения мышц сосудов зависит непосредственно от частоты импульсации в эфферентных сосудодвигательных нервах. При отсутствии тонической импульсации по сосудосуживающим нервам (денервации), вазодилатация ограничена базальным миогенным тонусом сосудов. Таким образом, результирующий сосудистый тонус может быть изменен (относительно тонуса покоя) как в сторону вазоконстрикции так и в сторону вазодилатации.

Парасимпатические холинергические сосудорасширяющие волокна иннервируют сосуды наружных половых органов. Этот же тип волокон иннервирует сосуды мягкой мозговой оболочки головного мозга и коронарные сосуды, однако их воздействие на тонус артериол этих органов несущественно [9].

Гуморальная (гормональная) регуляция представлена десятками биологически активных веществ, которые посредством специфических рецепторов на мембранах эндотелиоцитов и гладких миоцитов влияют на сосудистый тонус и проницаемость стенки сосуда. Секретируемые мозговым слоем надпочечников катехоламины (адреналин и норадреналин) в физиологических условиях циркулируют в крови в небольших концентрациях. Реакция сосудов на эти два вещества различается. Конечный эффект влияния катехоламинов на миоциты сосудистой стенки (вазоконстрикция или вазодилатация) зависит от количества и соотношения в ней α - и β -адренорецепторов. Возбуждение α -адренорецепторов сопровождается вазоконстрикцией, а β -адренорецепторов — вазодилатацией. Норадреналин действует преимущественно на α -адренорецепторы, а адреналин — и на α - и на β -адренорецепторы. В большинстве сосудов представлены оба типа рецепторов. Если в сосудах преобладают α -адренорецепторы, то адреналин вызывает их вазоконстрикцию, а если β -адренорецепторы, то дилатацию. В низких (физиологических) концентрациях адреналин вызывает вазодилатацию, а в высоких концентрациях — вазоконстрикцию [8]. Такими особенностями действия катехоламинов на сосудистый тонус можно частично объяснить разнонаправленные изменения кровотока в ряде органов при кровопотере (централизация кровообращения).

Другими вазоактивными гормонами являются ренин-ангиотензин-альдостероновая систе-

Compensatory and adaptive reactions of the organism in acute blood loss

Besides reducing the CBV (hypovolemia), a decrease in the oxygen capacity of the blood (anemia) is another important factor in pathogenesis of acute blood loss. As a result, oxygen delivery (DO_2) to the tissues of the body decreases [20–21]. Circulatory disorders and tissue hypoxia are responsible for the activation of compensatory and adaptive reactions of the organism. Depending on the timing, the following stages of activation of compensatory processes during blood loss become usually evident [1]; they sequentially include the alterations within the cardiovascular system hydreemia, protein synthesis and bone marrow hematopoiesis.

The very first protective reaction of the organism is blood coagulation and thrombotic process. Thrombus formation at the site of vascular injury (local haemostasis) helps to stop bleeding. However, in the cases of acute severe blood loss and extensive traumatic tissue injuries, the excessive blood coagulation becomes an independent pathogenic factor and can lead to the development of disseminated intravascular coagulation (DIC) [22].

Cardiovascular compensation is developing from the very first minutes of bleeding. It is manifested by stimulation of heart activity and changes in vascular tone. These changes are largely due to the reflex activation of the sympathetic system with the participation of baro- and chemoreceptors of the aortic arch and carotid sinus [1, 3]. It is known that the tonic afferent impulses from vascular baroreceptors inhibit the «pressor» part of the cardiovascular center in the medulla oblongata, whereas the activation of chemoreceptors (during hypoxia) stimulates the cardiovascular center. Arterial hypotension reduces impulse activity of the baroreceptors of the carotid sinus and aortic arch, and the developing circulatory hypoxia activates the vascular chemoreceptors. As a result, the «pressor» activity of the medullary cardiovascular center is increased, which leads to intensification in the tonic impulse activity of the sympathetic nerves that innervate the heart and vessels. Catecholamine secretion in the adrenals is also enhanced [11].

The stimulation of the heart is manifested in the form of tachycardia and increased myocardial contractility, that under the conditions of hypovolemia and decreased venous return is aimed to maintaining an optimal level of CO. Already at an early stage of blood loss (10–15% of CBV) the tone of capacitive vessels (veins and venules) of the skin, subcutaneous fat and abdominal organs increases as a reflex reaction, which is accompanied by the venous vasoconstriction and mobilization of deposited blood into the bloodstream [23, 24]. Further activation of the sympathetic nervous system leads to an

ма, антидиуретический гормон, а также серотонин. Их роль в регуляции сосудистого тонуса в физиологических условиях незначительна, но принимает одно из ведущих значений при кровопотере и водно-электролитных нарушениях, что будет более подробно рассмотрено ниже.

Компенсаторно-приспособительные реакции организма при острой кровопотере

Помимо снижения ОЦК (гиповолемии), другим важным патогенетическим фактором при острой кровопотере является снижение кислородной емкости крови (анемия) и, как следствие этого, снижение доставки кислорода (DO_2) к тканям организма [20, 21]. Нарушения кровообращения и гипоксия тканей обуславливают активацию компенсаторно-приспособительных реакций организма. В соответствии со сроками активации данных реакций, условно выделяют следующие стадии развития процессов компенсации кровопотери [1]: сердечно-сосудистую, гидремическую, белковосинтетическую и костномозговую.

Самой первой защитной реакцией организма является активация свертывающей системы крови и общепатологического процесса тромбообразования. Образование тромба в месте повреждения сосуда (местный гемостаз) способствует остановке кровотечения. Однако, при острой массивной кровопотере и травматических повреждениях большого объема тканей, чрезмерная гиперкоагуляция крови становится самостоятельным патогенным фактором и может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [22].

Сердечно-сосудистая компенсация развивается с первых минут кровотечения. Проявляется она в стимуляции работы сердца и изменении сосудистого тонуса, которые в значительной степени обусловлены рефлекторной активацией симпатoadренальной системы, в том числе с участием баро- и хеморецепторов дуги аорты и каротидного синуса [1, 3]. Известно, что тоническая афферентная импульсация от сосудистых барорецепторов оказывает тормозное, а активация хеморецепторов (при гипоксии) — стимулирующее влияние на «прессорный» отдел сердечно-сосудистого центра в продолговатом мозге. Артериальная гипотензия уменьшает импульсную активность барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, а развивающаяся циркуляторная гипоксия активирует сосудистые хеморецепторы. В результате повышается «прессорная» активность сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга, вследствие чего усиливается тоническая импульсная активность симпатических нервов, иннервирующих сердце и сосуды, а также стиму-

increase in the neurogenic tone of arterioles in the skin, subcutaneous fat, abdominal organs, kidneys and muscles. In these organs arteriolar vasoconstriction develops, regional vascular resistance increases and as a result, the regional blood flow decreases, i.e. the hypoperfusion of the organs occurs. In contrast, the coronary and cerebral arterioles undergo vasodilation, which is due to the combined effect of factors regulating vascular tone (metabolic, myogenic and neurogenic). Therefore, the blood supply of the heart and brain is maintained at the same level or only slightly decreased that is a manifestation of the ability of these organs to autoregulate blood flow across a wide range of blood pressure changes [11]. The described changes of vascular tone are known as the «centralization of circulation». During hypovolemia the physiological significance of the centralization of circulation comes from the redistribution of blood flow from the tissues and organs, that are relatively resistant to hypoxic damage, to vital organs, the functioning of which depends on an uninterrupted blood supply.

At the stage of cardiovascular compensation of blood loss, the hypovolemia is «normocytic» (with Hb and Ht values remaining within the normal ranges), and acute hemorrhagic anemia is therefore still latent [1].

During the rapid progression of hemorrhage the adaptive hyperventilation occurs as a reflex reaction. The aim is to increase venous return to the heart via the suction effect during inhalation. This effect leads to respiratory alkalosis, which partially compensates for the metabolic acidosis that develops as a result of circulatory hypoxia [23, 24].

Hydremic compensation, aimed at restoring the lost volume of circulating plasma, is also launched from the first minutes of hemorrhage [25], but fully develops within 1–2 days [24, 26]. There are several mechanisms for its implementation. The main one is autohemodilution, which develops due to the mobilization of extracellular fluid from the interstitial space into the bloodstream. Hypovolemia and arteriolar spasm lead to a decrease in hydrostatic pressure in capillaries, and pericapillary fluid moves into the lumen of capillaries by the action of Starling forces (the differences of hydrostatic and oncotic pressures inside and outside the vessel). The described mechanism is illustrated by data demonstrating that from the first five minutes of hemorrhage, a volume of fluid correspondent to 10–15% of normal CBV is moved to the bloodstream [23].

At the same time, the plasma osmotic pressure increases rapidly as a result of hyperglycemia and accumulation of carbohydrates and fat catabolism products. This mechanism activates a flow of fluid from the intracellular compartment into the extracellular space (along the gradient of osmotic pressure), into the lymph vessels and then further in the

лируется секреция катехоламинов надпочечниками [11]. Стимуляция работы сердца проявляется тахикардией и увеличением сократимости миокарда, что в условиях гиповолемии и снижения венозного возврата направлено на поддержание СВ. Уже на ранних этапах кровопотери (10–15% ОЦК) рефлекторно повышается тонус емкостных сосудов (вены и венулы) кожи, подкожной жировой клетчатки, органов брюшной полости, что сопровождается венозной вазоконстрикцией и мобилизацией в кровоток депонированной крови [23, 24]. Дальнейшая активация симпатического отдела нервной системы приводит к повышению нейрогенного тонуса артериол кожи, подкожной жировой клетчатки, органов брюшной полости, почек и мышц. В указанных органах развивается вазоконстрикция артериол, повышение регионарного сосудистого сопротивления и, как следствие, снижение регионарного объемного кровотока, т.е. возникает их гипоперфузия. Напротив, артериолы коронарного и церебрального сосудистых бассейнов подвергаются вазодилатации, которая обусловлена совокупным действием факторов регуляции сосудистого тонуса (метаболические, миогенные, нейрогенные). В результате кровоснабжение сердца и мозга поддерживается на прежнем уровне или снижается незначительно, что является проявлением выраженной способности этих органов к ауторегуляции кровотока в широком диапазоне изменения АД [11]. Описанные изменения сосудистого тонуса известны как феномен «централизации кровообращения», физиологическое значение которого в условиях гиповолемии заключается в перераспределении кровотока от тканей и органов, относительно устойчивых к гипоксическому повреждению, к жизненно важным органам, функционирование которых зависит от бесперебойного кровоснабжения.

На стадии сердечно-сосудистой компенсации кровопотери гиповолемия является нормотемической (концентрационные показатели Нб и Нт остаются в пределах нормальных значений), а острая постгеморрагическая анемия поэтому носит еще «скрытый» характер [1].

При быстром прогрессировании кровопотери рефлекторно возникает приспособительная гипервентиляция легких, направленная, в том числе, на увеличение венозного возврата присасывающим действием грудной клетки. Это ведет к респираторному алкалозу, который частично компенсирует развивающийся в результате циркуляторной гипоксии метаболический ацидоз [23, 24].

Гидремическая компенсация, направленная на восстановление утраченного объема циркулирующей плазмы, также запускается с первых минут кровопотери [25], но полноценное развитие получает в течение 1–2 суток [24, 26]. Выделяют несколько механизмов ее реализации. Основным

blood [27]. Within an hour from the start of hemorrhage this osmotic mechanism is capable to provide up to 60% of the total fluid volume when entering the bloodstream [25]; it also facilitates the «drainage» of interstitial fluid protein through the lymphatic system into the blood. The degree and rate of autohemodilution depends on the initial hydration of the organism and the quantity of fluid in the intestinal lumen. For example, an experimental animal study by Darlington et al. [28] showed that in the posthemorrhagic period the degree of Ht decrease was less in the rats fasted during 24 hours, compared to the animals that had been provided with food and water ad libitum. The compensatory mechanism was less effective in fasted animals. Another important mechanism of the hidremic compensation is an increase of antidiuretic hormone (ADH) secretion, as well as the activation of renin-angiotensin-aldosterone system [1]. ADH release by the hypothalamus increases in response to changes in afferent impulses from vascular baroreceptors (during hypovolemia and hypotension) and osmoreceptors of the hypothalamus that results in increasing the plasma osmolality [29]. The ADH stimulates the reabsorption of water from the collecting ducts of the kidneys causing renal arteriolar vasoconstriction, which leads to a decrease in the glomerular filtration rate and urine output. Hypoperfusion of the juxtaglomerular complex of kidneys stimulates the production of renin, followed by the synthesis of angiotensin II (strong vasoconstrictor) and aldosterone. The latter stimulates sodium reabsorption in the renal tubules and increases the osmotic-dependent fluid flow into the bloodstream.

Hypoproteinemia is developing as a result of replenishment of lost plasma volume with water and electrolytes from the interstitium. Lymph mobilization and protein synthesis activation (including clotting factors) in the liver contribute to the restoration of plasma protein deficiency usually within 1.5–3 weeks.

The described compensatory reactions, as well as fluid resuscitation with crystalloid and colloid solutions, lead to the development of hypo- or oligocitemic normovolaemia. This is manifested by decreasing Hb and Ht values per blood volume unit and therefore by blood oxygen capacity reduction. The circulatory, hemic and respiratory hypoxia stimulates the production of erythropoietin in the juxtaglomerular apparatus of the kidneys, which in turn enhances erythropoiesis in bone marrow. It is considered that the bone marrow compensation develops on the 4–5th days after the blood loss, and an increase in reticulocyte content in the peripheral blood (normal range is 5–10 cells per 1000 red blood cells) is the criterion of bone marrow regenerative capacity [24]. Several studies, however, have demonstrated that the ratio of various populations of red blood cells changes in the first minutes and hours of

из них является аутогемодилюция вследствие мобилизации внеклеточной жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Гиповолемия и спазм артериол приводят к снижению гидростатического давления в капиллярах и переходу перикапиллярной жидкости в их просвет под действием сил Старлинга (разность гидростатического и онкотического давлений внутри и вне сосуда). Есть данные, что за счет описанного механизма в первые пять минут кровопотери в сосудистое русло может перейти количество жидкости, соответствующее 10–15% нормального ОЦК [23]. Наряду с этим быстро нарастает осмотическое давление плазмы в результате гипергликемии, накопления продуктов катаболизма жиров и углеводов. Активируется ток жидкости из внутриклеточного пространства в межклеточное (по градиенту осмотического давления), в лимфатические сосуды и далее — в кровь [27]. Такой осмотический механизм уже в течение одного часа от начала кровопотери может обеспечить до 60% от общего объема поступающей в сосуды жидкости [25], а также способствует «дренированию» белка интерстициальной жидкости через лимфатическую систему в кровь. Ясно, что степень и скорость развития аутогемодилюции зависит от исходной гидратации организма и количества жидкости в просвете кишечника. Так, в экспериментальном исследовании Darlington D. N. и соавт. [28] показано, что в постгеморрагическом периоде степень снижения гематокрита была меньше у крыс, предварительно голодавших в течение 24 ч, по сравнению с животными, не лишавшихся воды и пищи. Другим важным механизмом гидремической компенсации является повышение секреции антидиуретического гормона (АДГ), а также активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Секреция АДГ гипоталамусом увеличивается рефлекторно в ответ на изменение афферентной импульсации от сосудистых барорецепторов (гиповолемия и гипотензия) и осморецепторов самого гипоталамуса (повышение осмолярности плазмы) [29]. АДГ увеличивает реабсорбцию воды из собирательных трубочек почек, а также обладает сосудосуживающим действием, вызывая вазоконстрикцию почечных артериол, что приводит к снижению клубочковой фильтрации и темпа диуреза. Гипоперфузия юктагломерулярного аппарата почки стимулирует выработку ренина, с последующим синтезом ангиотензина II (сильный вазоконстриктор) и альдостерона. Последний стимулирует реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах и усиливает осмотически зависимый ток жидкости в сосудистое русло.

В результате восполнения объема потерянной плазмы водой и электролитами из интерстиция, развивается гипопроteinемия. Мобилиза-

acute blood loss [25, 30]. This is manifested by changing the size (anisocytosis) and shape (poikilocytosis) of red blood cells. In particular, the average red blood cell diameter increases (releasing relatively «young» cells into the bloodstream), but during blood loss decompensation the percentage of red blood cells of smaller diameter («aging» of blood) and modified forms (stomatocytes, echinocytes et al.) increases [31]. In severe trauma the degree of anisocytosis and poikilocytosis, as well as changes in the nanostructure of erythrocyte membrane surface, depend on the amount of blood loss [32].

Along with increased erythropoiesis, leukocytosis with a shift to the left and increased platelet count are observed in peripheral blood. At the same time, leukopenia and thrombocytopenia may represent the early signs of bleeding [24]. Depending on the blood loss volume (assuming no blood transfusions) the globular blood volume is restored during 1–2 months. The acute hemorrhagic anemia according to hematological parameters becomes normocytic, normochromic and hyper/normoregenerative.

Hormonal changes during acute blood loss

As mentioned in the previous section, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the increased secretion of ADH significantly contribute to reducing the renal loss of water and sodium during hypovolemia. Angiotensin II is a strong vasoconstrictor, at the same time it stimulates the thirst center of the hypothalamus and induces the characteristic symptom of acute blood loss, the strong thirst [33]. The activities of a number of other hormonal systems are also significantly changing. Frequently phasic in nature, these changes are involved in compensatory reactions of the body aimed at mobilization of resources and maintenance of the integrity of the organism during the stress response to acute blood loss [27, 34].

Simultaneously with the activation of the sympathetic nervous system, the epinephrine secretion in the adrenal medulla and the norepinephrine release in peripheral tissues are sharply increasing. Under these conditions, the catecholamines provide complex hemodynamic and metabolic effects. Peripheral vascular resistance, CO and BP is increasing. Metabolic effects include the stimulation of renin secretion, hyperglycemia (mainly as a result of acceleration of hepatic glycogenolysis) and lipolysis activation.

Hyperglycemia in the early stages of acute blood loss is also caused by a decrease in insulin secretion by pancreatic β -cells and an increase in glucagon secretion by pancreatic α -cells. Hypoglycemia develops in decompensated hemorrhagic shock and depletion of energy resources.

ция лимфы и активация синтеза белка в печени (в т.ч. факторов свертывания) способствуют восстановлению дефицита плазменных белков (1,5–3 недели).

Совокупность описанных компенсаторно-приспособительных реакций, а также инфузионная терапия кристаллоидными и коллоидными растворами приводят к развитию олигоцитемической гипо- или нормоволемии, что проявляется снижением показателей Нв и Нт в единице объема крови и, следовательно, снижением кислородной емкости крови. Гипоксия (циркуляторная, гемическая, дыхательная) стимулирует выработку эритропоэтина юктагломерулярным аппаратом почек, который, в свою очередь, усиливает эритропоэз в костном мозгу. Считается, что костномозговая компенсация развивается на 4–5 сутки после кровопотери, а критерием регенераторной способности костного мозга является увеличение содержания ретикулоцитов в периферической крови (в норме — 5–10 клеток на 1000 эритроцитов) [24]. Однако, есть работы [25, 30], в которых показано, что соотношение различных популяций эритроцитов меняется уже в первые минуты и часы острой кровопотери, что проявляется изменением размера (анизоцитоз) и формы (пойкилоцитоз) красных кровяных клеток. В частности, характерно увеличение среднего диаметра эритроцитов (выброс в кровоток относительно «молодых» клеток), а при декомпенсации кровопотери увеличивается процентное содержание эритроцитов малого диаметра («старение» крови) и измененных форм клеток (стоматоцитов, эхиноцитов и др.) [31]. При тяжелой травме выраженность анизо- и пойкилоцитоза, а также изменений поверхностной наноструктуры мембран эритроцитов зависит от объема кровопотери [32].

Наряду с усилением эритропоэза, в периферической крови отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличивается содержание тромбоцитов, при этом ранними признаками кровотоечения могут быть лейкопения и тромбоцитопения [24]. В зависимости от объема кровопотери и при отсутствии гемотрансфузий глобулярный объем крови восстанавливается в течение 1–2 месяцев, а острая постгеморрагическая анемия по гематологическим показателям является нормоцитарной, нормохромной и гипер-/норморегенераторной.

Гормональные изменения при острой кровопотере

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение секреции АДГ, как уже было сказано, играют ключевую роль в снижении почечных потерь воды и натрия при гиповолемии. Ангиотензин II, будучи сильным вазо-

Blood loss and trauma stimulate the production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pituitary gland, which in turn stimulates the production of glucocorticoids (cortisol) in the adrenal cortex. The main effects of glucocorticoids are increased lipolysis, gluconeogenesis, glycogenolysis in the liver and muscles, the stabilization of lysosomal membranes, decreased capillary permeability and immunosuppression. As a result of described hormonal changes and increased catabolism, the blood concentration of amino acids, fatty acids and plasma osmolality increase.

The concentration and ratio of reproductive steroid hormones in blood plasma are changing in hemorrhagic shock and in other critical states. Gender differences in the dynamics of these parameters are observed in the postresuscitation period that may affect the course and outcome of recovery processes, particularly in the brain [35, 36]. In males the plasma concentrations of progesterone and estrogens increase, but androgens levels decrease. In females, along with an increase in progesterone and estrone content, androgen levels also are increasing.

Paracrine vasoactive substances and arachidonic acid metabolites also have pathophysiological significance. Endothelin, $\text{PGF}_{2\alpha}$ and PGA_2 have a vasoconstrictor effect, but bradykinin, histamine, PGI_2 and PGE_2 are vasodilators. These effects in blood loss and hemorrhagic shock may have both protective and adverse effects on organ blood flow and metabolism [34, 37].

Oxygen transport and metabolic alterations in acute blood loss

The main parameters of oxygen transport in the body are the delivery (DO_2), consumption (VO_2) and oxygen extraction ratio (O_2ER) [20, 21, 38]. Table 1 shows the simplified formulas for calculating these parameters and their normal values for humans at rest. The formulas for calculating the oxygen content in the arterial and venous blood (CaO_2 и CvO_2) do not include the oxygen physically dissolved in blood plasma due to an insignificant contribution of this fraction (about 3 ml/L) to the total oxygen capacity of blood. In normal aerobic conditions, the systemic VO_2 is determined by the rate of metabolic processes (tissues demand for oxygen and nutrients) and is varied within the average levels 200–250 ml/min at rest. In this case DO_2 exceeds VO_2 4-fold, and during the passage of arterial blood through the microvasculature only 20–30% of oxygen volume is extracted. These «reserves» of oxygen transport are important for the development of compensatory reactions of the organism in severe blood loss and other critical states, and significantly contribute to the transport of CO_2 (by bounding to hemoglobin) from the tissues to the lungs.

констриктором, в то же время стимулирует центр жажды гипоталамуса и обуславливает появление характерного симптома острой кровопотери — сильной жажды [33]. Существенно изменяется активность ряда других гормональных систем. Эти изменения часто носят фазовый характер, сопряжены с компенсаторно-приспособительными реакциями организма (являются их частью) и направлены на мобилизацию ресурсов и поддержание целостности организма в условиях стрессовой реакции на острую кровопотерю [27, 34]. Одновременно с повышением тонуса симпатического отдела нервной системы, резко возрастает секреция адреналина мозговым слоем надпочечников и выделение норадреналина в периферических тканях. Катехоламины в этих условиях оказывают комплексное гемодинамическое и метаболическое действие. Повышается периферическое сосудистое сопротивление, СВ и АД. Метаболические эффекты включают в себя стимуляцию секреции ренина, гипергликемию (главным образом как результат ускорения гликогенолиза в печени) и ускорение липолиза. Гипергликемия на ранних стадиях острой кровопотери обусловлена также снижением секреции инсулина β -клетками и повышением секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. При декомпенсации геморрагического шока и истощении энергетических ресурсов развивается гипогликемия. Кровопотеря и травма стимулируют выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, который, в свою очередь, стимулирует выработку глюкокортикоидов (кортизол) в коре надпочечников. Основными эффектами глюкокортикоидов при этом являются усиление липолиза, глюконеогенеза в печени и гликогенолиза в мышцах, стабилизация лизосомальных мембран, уменьшение проницаемости капилляров и иммуносупрессия. В результате описанных гормональных перестроек и усиления катаболизма, в крови повышается также концентрация аминокислот, жирных кислот, и увеличивается осмолярность плазмы.

При геморрагическом шоке и других терминальных состояниях изменяется концентрация и соотношение репродуктивных стероидных гормонов в плазме крови. При этом отмечаются половые различия в динамике этих показателей в постреанимационном периоде, что может оказать влияние на течение и исход восстановительных процессов, прежде всего, в мозге [35, 36]. Так, у самцов повышается плазменная концентрация прогестерона, эстрогенов и снижается уровень андрогенов, в то время как у самок наряду с увеличением содержания прогестерона и эстрогена, повышается также уровень андрогенов.

Существенное патофизиологическое значение имеют также вазоактивные вещества пара-

In the initial stages of severe acute blood loss, the DO_2 decreases mainly due to hypovolemia and a decrease in CO. VO_2 at the same time is remained at the same level or even increased during metabolism enhancement against the background of sympathetic system activation [23]. Maintaining the systemic VO_2 under these conditions is achieved through the redistribution of blood flow to organs and tissues with higher metabolic demands, ie, through the centralization of circulation [39]. The other main mechanism for maintaining aerobic metabolism under conditions of reduced oxygen delivery is the increase in oxygen extraction by tissue from the inflowing blood. This is manifested by decreasing CvO_2 , increasing the arteriovenous oxygen difference and O_2ER (Table 1). Decreased affinity of hemoglobin for oxygen under the conditions of metabolic acidosis plays an important role in this process [23].

The restoration of circulating plasma volume through autohemodilution and fluid resuscitation leads to lowering the values of Hb and Ht (anemia), and hence reduces the oxygen capacity of the blood. Under these conditions, a decrease in the DO_2 is due to hypoxia of both hemic and circulatory types. The normovolemic anemia is characterized by an increase in CO, a decrease in peripheral vascular resistance and a higher oxygen tension in the mixed venous blood compared with the values of these parameters during hypovolemia and hypoxemia [40].

At any stage of acute blood loss DO_2 level may be reduced to values at which the oxygen demand of cells is not enough, and VO_2 also begin to decline. Such DO_2 values are called «critical level of oxygen delivery» (DO_2 crit) [20], below which an «oxygen debt» appears, ie metabolism from aerobic turns to anaerobic. Experimental animal studies have shown that the DO_2 crit is practically independent of the factor causing a decrease in DO_2 , whether it is hypovolemia, anemia or hypoxemia [41, 42]. DO_2 crit was about 10 ml/min/kg, while the blood loss volume reached 50% of the CBV, normovolemic anemia reached values of Ht <8% and Hb 4g/dL, and O_2ER increased to 0.8. When reaching these values, a sharp decrease in VO_2 appears and the animal is dying soon after. R. B. Weiskopf et al. [43] have shown that in healthy volunteers Hb was decreased to 5 g/dL at the conditions of normovolemic hemodilution without disturbing the tissue oxygenation: VO_2 and blood lactate levels did not change. The above data were obtained in animal studies and apparently healthy patients and reflected the large functional reserves of the organism in the course of blood loss compensation. However, extrapolation of these data to critically ill patients might not quite appropriate.

Persisting mixed type hypoxia in acute blood loss and hemorrhagic shock is accompanied by metabolic alterations and cell death, which are manifested by organ dysfunction and homeostasis disorder

Таблица. Физиологические значения показателей транспорта кислорода и формулы их расчета [38].
Table. The normal values of oxygen transport parameters and formulas for their calculation [38].

Parameter	Designation	Formula	Normal value
O ₂ content in the arterial blood	CaO ₂	$1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2$	200 ml/L
O ₂ content in the venous blood	CvO ₂	$1.34 \times \text{Hb} \times \text{SvO}_2$	148 ml/L
O ₂ delivery	DO ₂	$Q \times \text{CaO}_2$	520–600 ml/min/m ²
O ₂ consumption	VO ₂	$Q \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$	110–160 ml/min/m ²
O ₂ extraction ratio	O ₂ ER	$\text{VO}_2 / \text{DO}_2$ or $(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$	0.2–0.3

Note: Hb — hemoglobin concentration in the blood, g/L; SaO₂ and SvO₂ — hemoglobin oxygen saturation of arterial and venous blood, respectively, %; Q — cardiac output, L/min/m².

Примечание: Parameter — показатель; Designation — обозначение; Formula — формула; Normal value — нормальные значения; content in the arterial blood — содержание в артериальной крови; content in the venous blood — содержание в венозной крови; delivery — доставка; consumption — потребление; extraction ratio — коэффициент экстракции. Hb — концентрация гемоглобина в крови, г/л; SaO₂ и SvO₂ — кислородное насыщение гемоглобина артериальной и венозной крови, соответственно, %; Q — сердечный индекс, л/мин/м².

кринной природы и метаболиты арахидоновой кислоты. Так, эндотелин, простагландин (Pg)F_{2α} и PgA₂ оказывают сосудосуживающее действие, а брадикинин, гистамин, PgI₂ и PgE₂ — вазодилаторы, что в условиях кровопотери и геморрагического шока может оказывать как защитное так и неблагоприятное действие на органнй кровоток и метаболизм [34, 37].

Транспорт кислорода и метаболические нарушения при острой кровопотере

Основными показателями транспорта кислорода в организме являются доставка (DO₂), потребление (VO₂) и коэффициент экстракции кислорода (O₂ER) [20, 21, 38]. В таблице приведены упрощенные формулы расчета этих показателей и их нормальные значения для человека в покое. В формулах расчета содержания кислорода в артериальной и венозной крови (CaO₂ и CvO₂) не учитывается кислород, физически растворенный в плазме крови, ввиду незначительного вклада данной фракции (около 3 мл/л) в общую кислородную емкость крови. В нормальных аэробных условиях общее VO₂ определяется скоростью метаболических процессов (потребностью тканей в кислороде и нутриентах) и в среднем составляет 200–250 мл/мин в покое. При этом DO₂ превышает VO₂ в 4 раза, а при прохождении артериальной крови через микроциркуляторное русло экстрагируется только 20–30% содержащегося в ней кислорода. Эти «резервы» транспорта кислорода имеют важное значение для развития компенсаторно-приспособительных реакций организма при тяжелой кровопотере и других критических состояниях, а также необходимы для транспорта CO₂ (связанного с гемоглобином) от тканей к легким.

На начальных стадиях тяжелой острой кровопотери DO₂ снижается преимущественно за счет гиповолемии и снижения сердечного выброса. VO₂ при этом может оставаться на прежнем уровне или даже увеличиваться при усилении метаболичес-

(the deviation of laboratory parameters from normal values). After declining of oxygen delivery to tissues below DO₂ crit, ATP synthesis in the cells is carried out by both aerobic (oxidative phosphorylation) and anaerobic sources (glycolysis). During shock decompensation these combined energy sources are not enough to provide basic metabolic needs of the cells, which leads to cell death [21]. Membrane ion pumps cease to function that leads to a «rearrangement» of the ions (the phenomenon of transmineralization). K⁺ leaves the cell, but Na⁺ and Ca²⁺ with the water enter into the cell [3]. Cell swelling and membrane defects (breaks) occur. In this regard, the fluid resuscitation in acute blood loss (ionic compositions, osmolality and volume of solutions) should be carried out taking into account the type of arising dyshydration (intracellular, extracellular and mixed hypo- or hyperhydration). Of particular importance is the correction of potassium homeostasis, as it is the main intracellular ion. The other factors leading to irreversible cell damage during hypoxia, are the depletion of energy resources, acidosis, free radicals, the cascade of enzymatic reactions (autolysis), mitochondrial damage and loss of nucleotides from the cells [3, 21].

Cells of various organs differ in the degree of resistance to hypoxia. Some cells die by apoptosis mechanism, «sacrificing oneself» in resource-limited settings. Another important mechanism of cellular adaptation is hibernation. The process of filtration in the kidney cortex ceases before reaching hypoxia level, in which necrosis develops. The intestinal peristalsis ceases as well [2]. The skin and muscles, in which the blood flow is significantly reduced during the centralization of circulation, relatively resistant to hypoxia and can tolerate it for several hours. On the other hand, in the myocardium and particularly in the brain, irreversible damage occurs within a few minutes of severe hypoperfusion [44]. During acute hemorrhage gastrointestinal cells switch to anaerobic metabolism (regional VO₂ starts to decrease) prior to the decline in systemic VO₂ [42]. The region-

ких процессов на фоне активации симпатoadrenal-овой системы [23]. Поддержание системного VO_2 в этих условиях достигается за счет перераспределения кровотока в пользу органов и тканей с большими метаболическими потребностями, т.е. за счет централизации кровообращения [39]. Другим основным механизмом поддержания аэробного метаболизма в условиях сниженной доставки кислорода является увеличение экстракции кислорода тканями из притекающей крови, что проявляется снижением CvO_2 , увеличением артериовенозной разницы по кислороду и увеличением O_2ER (таблица). Важную роль в этом процессе играет снижение сродства гемоглобина к кислороду в условиях метаболического ацидоза [23].

По мере восстановления объема циркулирующей плазмы за счет аутогемодиллюции, приема жидкости внутрь и инфузионной терапии снижаются показатели Hb и Ht (анемия), а, следовательно, снижается и кислородная емкость крови. В таких условиях снижение DO_2 в значительной степени обусловлено уже гипоксией гемического, а не только циркуляторного типа. Для нормоволемической анемии характерны увеличение сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления и более высокое напряжение кислорода в смешанной венозной крови по сравнению со значениями этих параметров при гиповолемии и гипоксемии [40].

На любом из этапов острой кровопотери уровень DO_2 может снизиться до таких значений, при которых потребности клеток в кислороде уже не будут удовлетворяться, при этом VO_2 также начнет снижаться. Такое значение DO_2 называют «критическим уровнем доставки кислорода» ($\text{DO}_2 \text{crit}$) [20], ниже которого возникает «кислородная задолженность», т.е. метаболизм из аэробного превращается в анаэробный. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что $\text{DO}_2 \text{crit}$ практически не зависит от фактора, вызывающего снижение DO_2 , будь то гиповолемия, анемия или гипоксемия [41, 42]. Так, $\text{DO}_2 \text{crit}$ составил около 10 мл/мин/кг, при этом объем кровопотери доходил до 50% от ОЦК, нормоволемическая анемия достигала значений $\text{Ht} < 8\%$ и Hb 4 г/дл, а O_2ER увеличивался до 0,8. При достижении этих значений происходило резкое снижение VO_2 и вскоре наступал летальный исход. Исследования Weiskopf RB с соавт. [43] показали, что у здоровых добровольцев снижение Hb до 5 г/дл в условиях нормоволемической гемодиллюции не приводило к нарушению оксигенации тканей: VO_2 и уровень лактата в крови не изменялись. Приведенные данные получены в исследованиях на животных или практически здоровых пациентах и отражают большие функциональные резервы организма в процессе компенсации кровопотери, однако, их экстрапо-

al increase in lactate level and the acidosis of mucous membranes occur even earlier [45], which is the base of the digestive tract dysfunction and translocation of intestinal microflora in any kind of shock. An important role in the development of endogenous intoxication in the hemorrhagic hypotension plays increasing the concentration of low/medium molecular weight substances, as well as oligopeptides in the portal vein system, particularly in the small and large intestines [46].

Hyperlactataemia and lactic acidosis are the main laboratory signs of anaerobic metabolism and inadequate tissue perfusion in shock [3]. In the experimental study, Torres Filho IP et al. [47] investigated the early functional and metabolic changes during acute severe blood loss (40% of the CBV). The severity of these changes in the initial stages of blood loss was associated with the mortality in laboratory animals, i.e. studied parameters possessed a prognostic value. In the group of non-survivors during the experiment, lower values of BP, minute ventilation, CaO_2 , CvO_2 , pH and bicarbonate were as significant as hypoglycemia was. At the same time, base deficit, raised serum concentration of K^+ and the level of arterial blood glucose were greater in non-survivors. Lactate level in arterial blood was significantly greater in non-survivors only at later stages of blood loss.

Hyperenzymemia is a marker of massive cellular damage in hemorrhagic shock and enhances during reperfusion of ischemic tissues [34]. Among the enzymes, the content and activity of which increases, the lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CK), CK-MB and transaminases have the greatest diagnostic value. The isoforms of cardiac troponins are also important as biomarkers of myocardial damage.

In hemorrhagic shock, as well as in other types of shock, the processes of free radical oxidation are activated. The concentration of reactive oxygen species in blood and tissues increases, antioxidant system resources are depleted, lipid peroxidation and cell damage is enhanced, the activity of enzymes changes [25, 34]. With the progression of the shock, as well as during reperfusion syndrome, free radical alterations are most significant in cardiovascular system [48] (myocardial and endothelial dysfunction, microcirculatory alterations) and in blood cells itself (leukocyte activation, the «aging» of red blood cells). These primary and secondary alterations, in turn, become one of the major factors of inflammatory response and organ dysfunction development.

An experimental study by Y. P. Orlov et al. [49] has demonstrated the important role of iron metabolism disorders in the pathogenesis of severe bone injuries accompanied by blood loss. The concentrations of serum iron and transferrin in blood decreased, but, on the contrary, ferritin content

лечения на пациентов реанимационного профиля не вполне правомочна.

Персистирующая гипоксия смешанного типа при острой кровопотере и геморрагическом шоке сопровождается нарушениями клеточного метаболизма и гибелью клеток, что проявляется дисфункцией органов и нарушением гомеостаза (отклонением лабораторных показателей от нормальных значений). После снижения доставки кислорода к тканям ниже DO_2 crit синтез АТФ в клетках осуществляется как за счет аэробных (окислительное фосфорилирование), так и анаэробных источников (гликолиз). При декомпенсации шока этих объединенных источников энергии уже не хватает для обеспечения базовых метаболических потребностей клеток, что и приводит к их гибели [21]. Прекращают функционировать мембранные ионные насосы, что ведет к «перегрупуировке» ионов (феномен трансминерализации): K^+ покидает клетку, а Na^+ и Ca^{2+} вместе с водой устремляются внутрь клетки [3], возникает ее отек и дефекты (разрывы) мембраны. В связи с этим, инфузионно-трансфузионная терапия при острой кровопотере (ионный состав, осмолярность и объем растворов) должна проводиться с учетом вида возникающей дисгидрии (внутриклеточная, внеклеточная и смешанная гипо- или гипергидратация), при этом особое значение приобретает коррекция калиевого гомеостаза, как основного внутриклеточного иона. Другими факторами, приводящими к необратимому повреждению клеток при гипоксии, являются истощение энергетических ресурсов, ацидоз, свободные радикалы, каскад ферментативных процессов (аутолиз), повреждение митохондрий и выход нуклеотидов из клетки [3, 21].

Клетки разных органов различаются по степени устойчивости к гипоксии. Часть клеток гибнет по механизму апоптоза, «принося себя в жертву» в условиях ограниченных ресурсов. Другим важным механизмом клеточной адаптации является гибернация. Так, процессы фильтрации в корковом слое почки прекращаются до достижения уровня гипоксии, при котором развивается некроз; также останавливается перистальтика кишечника [2]. Кожа и мышцы, в которых при централизации кровообращения кровотоки значительно снижены, относительно устойчивы к гипоксии и могут переносить ее в течении нескольких часов. С другой стороны, в миокарде и, особенно, в мозге необратимые повреждения возникают уже через несколько минут выраженной гипоперфузии [44]. При острой кровопотере клетки ЖКТ переключаются на анаэробный метаболизм (начинает снижаться регионарное VO_2) до начала снижения системного VO_2 [42], а регионарная гиперлактатемия и ацидоз слизистых оболочек возникают еще раньше [45], что лежит в основе дисфункции

increased. At the same time, total iron content (Fe^{2+}) in the blood increased. Such changes lead to a potentiation of free radical oxidation, blood rheology alterations and an increase in the concentration of low/medium molecular weight substances in the blood of portal vein. This, in turn, leads to the progression of endothelial dysfunction and microcirculatory disorders.

The damaging effect of acute blood loss may affect the cellular genome including blood cells [50]. Studies by V. L. Kozhura et al. [51] using the micronucleus test had shown that the acute blood loss followed by blood reinfusion caused the destabilization of the genome of polychromatic immature red blood cells in murine bone marrow. This destabilization was maximally expressed at 24 hours from the start of hemorrhage and after reinfusion. Similar damage to the genetic material of cells occurred following ionizing radiation that was mainly due to activation of free radical processes.

Decompensation mechanisms in acute blood loss

The mechanisms of acute blood loss compensation are aimed at restoring the impaired homeostasis. However, during the massive, ongoing or untreated blood loss the adaptive reactions are not able to compensate the occurred alterations and decompensation starts. The metabolic manifestations of decompensated hemorrhagic shock are described above in the article. Formation of abnormal positive feedbacks in the regulation of body functions stands in the center of shock progression and development of so-called vicious circles of pathogenesis of shock. This is when the deviation of homeostasis parameters via the intermediate chain of events leads to further homeostasis alterations.

Reducing CO and persistent arterial hypotension in the later stages of hemorrhagic shock in combination with tachycardia lead to a decrease in a coronary blood flow. Myocardial hypoperfusion in combination with the increased metabolic needs (sympathoadrenal system activation, increased afterload) as well as acidosis and other metabolic disturbances cause decreasing myocardial contractility and the development of acute heart failure. The latter in turn leads to a further reduction of CO and BP, i.e. a vicious circle closes. Therefore, the acute heart failure is the direct cause of death in hemorrhagic shock in most cases [11, 52]. Not less dramatical events develop at the microcirculatory level. At the stage of acute blood loss compensation, the increased sympathetic outflow leads to the contraction of both arterioles and venules. The resistance of these vascular bed sections increases. At the same time, arteriolar resistance increases to a greater extent than venular one, which leads to reducing hydrostatic pressure

ЖКТ и транслокации кишечной микрофлоры при любом виде шока. Важную роль в развитии эндогенной интоксикации при геморрагической гипотензии играет повышение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, а также олигопептидов в системе воротной вены, особенно в тонком и толстом кишечнике [46].

Гиперлактатемия и лактат-ацидоз являются основными лабораторными признаками анаэробного метаболизма и неадекватной перфузии тканей при шоке [3]. В экспериментальной работе Torres Filho IP с соавт. [47] исследовались ранние функциональные и метаболические сдвиги при острой тяжелой кровопотере (40% от ОЦК), выраженность которых на начальных стадиях кровопотери ассоциировалась с летальностью лабораторных животных, т.е. имела прогностическое значение. Так, в группе не выживших в ходе эксперимента животных отмечались меньшие значения АД, минутной вентиляции легких, CaO_2 и ScvO_2 , pH, бикарбоната, гипогликемия. В то же время дефицит оснований (BE), сывороточная концентрация K^+ и уровень экстракции глюкозы из артериальной крови в группе не выживших были больше. Уровень лактата в артериальной крови был существенно больше у не выживших животных только на более поздних стадиях кровопотери.

Гиперферментемия является маркером массивного клеточного повреждения при геморрагическом шоке и усиливается при реперфузии ишемизированных тканей [34]. Среди ферментов, содержание и активность которых увеличивается, наибольшее диагностическое значение имеют лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), КФК-МВ и трансаминазы, а также изоформы сердечных тропонинов как маркеры повреждения миокарда.

При геморрагическом шоке, как и при других видах шока, активируются процессы свободно-радикального окисления: повышается содержание в крови и тканях активных форм кислорода, истощаются ресурсы антиоксидантных систем, усиливаются процессы перекисного окисления липидов, повреждение клеточных структур и изменяется активность ферментов [25, 34]. При прогрессировании шока, а также при реперфузионном синдроме свободно-радикальные повреждения наиболее выражены в сердечно-сосудистой системе [48] (дисфункция миокарда и эндотелия, микроциркуляторные нарушения) и в клетках самой крови (активация лейкоцитов, «старение» эритроцитов). Эти первичные и вторичные повреждения, в свою очередь, являются одними из ведущих факторов развития воспалительной реакции и дисфункции органов.

В экспериментальном исследовании Орлова Ю. П. с соавт. [49] показана важная роль нару-

in the capillaries and contributes to entering interstitial fluid into the bloodstream. However, the metabolites with vasodilating properties accumulate in tissues during the progression of hypotension and shock. Precapillary vessels (arterioles) are more sensitive to these metabolic impacts compared to the venules and therefore dilate first. This leads to increased capillary pressure and fluid displacement already from the vascular bed into tissues [53]. The result of the described process is increased concentration and stasis of blood within the microvasculature. The CBV and CO decrease progressively.

Hemostasis activation occurs from the first minutes of tissue damage and the occurrence of bleeding. In the later stages of blood loss and hemorrhagic shock alterations in hemostasis and blood microrheology play a major role in the circulatory decompensation, primarily at the microcirculatory level. Coagulopathy in acute massive blood loss is manifested by the successive hypercoagulation syndrome, hyper- and hypocoagulation phases of acute DIC [22]. The hypercoagulation syndrome represents an increased likelihood of blood clotting in the absence of thrombosis. It may represent a consequence of a trauma and/or blood loss (eg, elderly patients with atherosclerosis), and might even be more aggravated by vascular wall injury, activation of clotting factors and tissue thromboplastin entering the bloodstream. However, due to the simultaneous activation of anticoagulation and fibrinolytic systems, thrombotic process is limited to the damaged portion of vessel. Severe hypotension, slowing of blood flow in the microvasculature (stasis) and ongoing bleeding contribute to the development of the hypercoagulation phase of DIC. This phase is characterized by multiple microthrombi formation mainly in the capillaries and venules, as well as by the consumption of plasma coagulation factors, platelets and the components of fibrinolytic system. In the absence of adequate treatment the hypercoagulation phase of DIC contributes greatly to the development of multiple organ failure and is quickly replaced by the next phase. The hypocoagulation phase is manifested by the laboratory evidence of hypocoagulation and clotting factors consumption, elevated levels of fibrin degradation products and diffuse bleeding (haematomas and petechiae) [22].

Disturbances of blood rheology in hemorrhagic and other types of shock are caused not only by an increase in blood viscosity due to its concentration or slowing of blood flow, but also by the structural and functional changes of red blood cells. These changes determine microvascular blood flow and «responsible» for the development of microrheological alterations [54]. The reduced deformability and increased aggregation of red blood cells are the main microrheological alterations. The degree of alteration of these parameters is proportional to the volume and severity

шений обмена железа в патогенезе тяжелой костной травмы с кровопотерей. Концентрации сывороточного железа и трансферрина в крови снижались, а содержание ферритина, наоборот, увеличивалось. Общее содержание железа (Fe^{2+}) в крови при этом увеличивалось. Такие изменения приводят к потенцированию процессов свободно-радикального окисления, нарушению реологических свойств крови и повышению концентрации веществ средней и низкой молекулярной массы в крови воротной вены, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию дисфункции эндотелия и микроциркуляторных нарушений.

Повреждающее действие острой кровопотери может распространяться и на клеточный геном, в т.ч. клеток самой крови [50]. В исследованиях Кожура В. Л. с соавт. [51] с использованием микроядерного теста показано, что острая кровопотеря с последующей реинфузией крови вызывают дестабилизацию генома полихроматофильных эритроцитов, максимально выраженную через 24 ч от начала кровопотери и после реинфузии. Аналогичные повреждения генетического материала клетки наступают при действии ионизирующей радиации и в значительной степени определяются активацией свободнорадикальных процессов.

Механизмы декомпенсации при острой кровопотере

Механизмы компенсации острой кровопотери направлены на восстановление нарушенного гомеостаза. Однако, при массивной, продолжающейся или не вовремя восполненной кровопотере приспособительные реакции не способны компенсировать возникшие нарушения и наступает декомпенсация. Метаболические проявления декомпенсированного геморрагического шока описаны выше. В основе прогрессирования шока и развития так называемых порочных кругов патогенеза лежит формирование патологических положительных обратных связей в регуляции функций организма, когда отклонение параметров гомеостаза через цепь промежуточных событий приводит к еще большему нарушению гомеостаза. Так, снижение СВ и персистирующая артериальная гипотензия на поздних стадиях геморрагического шока в сочетании с тахикардией приводят к снижению коронарного кровотока. Гипоперфузия миокарда в сочетании с его возросшими метаболическими потребностями (активация симпатoadrenalовой системы, увеличение постнагрузки), а также ацидоз и другие метаболические нарушения вызывают снижение сократимости миокарда и развитие острой сердечной недостаточности. Это, в свою очередь, ведет к дальнейшему снижению СВ и АД — порочный круг замыкается. Поэтому

of blood loss [55]. Such pathologic changes, exacerbated by aniso- and poikilocytosis, lead to the formation of cell aggregates («rouleaux»), the impossibility of passing the rigid red blood cells through the capillaries, hemolysis and further progression of microcirculatory disorders and hypoxia [56]. Changing structural and functional properties of red blood cells in blood loss and reinfusion is largely due to changes in surface nanostructure of erythrocyte membrane, revealed by atomic force microscopy [30, 57]. The nanostructure of red blood cells membrane surface (the «heights» of a different order) have a characteristic temporal dynamics, which also depends on the volume of blood loss. It should be noted that the perfluorocarbon emulsion («Perftoran») has a strong corrective action to the nanostructure of erythrocyte membranes, thereby improving the flow properties of blood [58]. Moreover, in an experimental study [59], it has been shown that in vitro the nanoparticles of perftoran significantly accelerate the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin (inside the red blood cells), i.e. facilitate the transition of iron from the trivalent state to the divalent ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$). This may additionally improve the oxygen transport function of red blood cells during hypoxia and long-term storage of donated blood.

The development of multiple organ failure in hemorrhagic shock is largely due to the systemic inflammatory response of the body to emerging ischemic and reperfusion cell damage [2, 60]. The initial hypoxic damage of cells contributes to entering into the bloodstream of large amounts of toxic metabolites (lactate, free radicals and other), which are potent immune modulators, and induce the initial activation of neutrophils and other immune cells. In turn, this triggers a cascade of cellular signaling and response (amplified response) with intensive release of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and other mediators. Another vicious circle is formed, since activated neutrophils and «cytokine storm» contribute to the further progression of microcirculatory disorders, cell damage of other organs and the development of their dysfunction.

It should be noted that despite the complexity and severity of microcirculatory alterations in hemorrhagic shock, they are largely reversible, and respond better than in septic shock to intensive treatment aimed to stabilize the systemic hemodynamics and oxygen transport [5, 61].

Conclusion

Acute blood loss is a polyethiological pathological process. The major pathogenic factors are hypovolemia and anemia, which lead to mixed type hypoxia and severe deterioration of cellular metabolism. The homeostasis of the organism as a whole is disrupted.

именно острая сердечная недостаточность в большинстве случаев является непосредственной причиной смерти при геморрагическом шоке [11, 52]. Не менее драматично события развиваются и на уровне микроциркуляции. На стадии компенсации острой кровопотери, повышение симпатической импульсации приводит к сужению как артериол, так и венул, и увеличению сопротивления в этих участках сосудистого русла. При этом сопротивление артериол увеличивается в большей степени, чем венул, что приводит к снижению гидростатического давления в капиллярах и способствует поступлению интерстициальной жидкости в сосудистое русло. Однако, при прогрессировании гипотензии и шока в тканях накапливаются метаболиты, обладающие сосудорасширяющим действием. Прекапиллярные сосуды (артериолы) более чувствительны к таким метаболическим воздействиям по сравнению с венулами и расширяются первыми. Это приводит к повышению капиллярного давления и перемещению жидкости уже из сосудистого русла в ткани [53]. Результатом описанного процесса является сгущение крови, ее застой в микроциркуляторном русле, еще большее снижение ОЦК и СВ.

Как уже упоминалось выше, активация системы гемостаза происходит с первых минут повреждения тканей и возникновения кровотечения. На более поздних стадиях кровопотери и при геморрагическом шоке нарушения гемостаза и микрореологии крови играют одну из основных ролей в декомпенсации кровообращения, прежде всего на уровне микроциркуляции. Коагулопатия при острой массивной кровопотере проявляется последовательно сменяющимися друг друга гиперкоагуляционным синдромом, гипер- и гипокоагуляционными фазами острого ДВС-синдрома [22]. Гиперкоагуляционный синдром — повышенная «готовность» крови к свертыванию при отсутствии тромбозов. Он может быть исходным фоновым состоянием организма, пострадавшего от травмы и кровопотери (например, у пожилого пациента с атеросклерозом) и в еще большей степени усиливаться при повреждении сосудистой стенки, активации факторов свертывания и попадании в кровоток тканевого тромбопластина. Однако, вследствие одновременной активации противосвертывающей и фибринолитической систем, процесс тромбообразования ограничен поврежденным участком сосуда. Выраженная артериальная гипотензия, замедление кровотока в микрососудах (стаз) и продолжающееся кровотечение способствуют развитию гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома, которая характеризуется образованием множественных микротромбов, прежде всего в капиллярах и венулах, а также признаками потребления плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитов, компонентов

Direct exchange of substances between blood and interstitial fluid is carried out at the level of microcirculation. Changes in vascular tone and microcirculatory alterations are involved in compensatory reactions of the organism to acute blood loss, and in the subsequent processes of decompensation.

The main compensatory reactions in acute blood loss are activation of blood coagulation and the sympathetic nervous system, stimulation of heart activity, centralization of circulation, autohemodilution, protein synthesis and hemopoiesis activation.

Alterations in macrohemodynamics (hypovolemia, decreased myocardial contractility and CO, hypotension) and microcirculation (reduction in the density of perfused capillaries, slowing of blood flow, concentration and stasis of blood, paresis of microvessels, DIC and others) progress during acute blood loss decompensation and development of hypovolemic shock.

Decreased oxygen delivery to the tissues at below critical level leads to cell metabolism switching to the anaerobic pathway, depletion of energy and the plastic resources of cells, acidosis, lipid peroxidation, transmineralization and cell membrane damage. The result of acute blood loss decompensation is cell death by necrosis or apoptosis followed by the emergence of multiple organ failure.

Acknowledgements: The authors are sincerely grateful to prof. A. M. Golubev, D. Sc. Yu. V. Zarzhetsky, D. Sc. A. M. Chernysh and Ph. D. I. S. Novoderzhkina for their help in writing this review and valuable comments.

системы фибринолиза. При отсутствии адекватного лечения эта фаза ДВС-синдрома в значительной степени способствует развитию полиорганной недостаточности и быстро сменяется следующей — гипокоагуляционной фазой, проявляющейся лабораторными признаками гипокоагуляции и потребления факторов свертывания, повышением содержания продуктов деградации фибрина и диффузной кровоточивостью гематомно-петехиального типа [22].

Нарушения реологии крови при геморрагическом и других видах шока обусловлены не только повышением вязкости крови вследствие ее сгущения или замедления кровотока, но и структурно-функциональными изменениями эритроцитов, которые определяют текучесть крови на уровне микроциркуляции и «ответственны» за развитие микрореологических нарушений [54]. Основными микрореологическими нарушениями являются снижение деформируемости и повышенная агрегация эритроцитов, причем степень изменения этих параметров пропорциональна объему и тяжести кровопотери [55]. Такие патоло-

гические изменения, усугубленные анизо- и пойкилоцитозом, приводят к образованию клеточных агрегатов («монетных столбиков»), невозможности прохождения ригидных эритроцитов через капилляры, гемолизу и дальнейшему прогрессированию микроциркуляторных нарушений и гипоксии [56]. Указанные изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов при кровопотере и реинфузии во многом обусловлены изменениями наноструктуры поверхности их мембран, выявленными методом атомной силовой микроскопии [30, 57]. Параметры наноструктуры эритроцитов (высоты различного порядка на поверхности мембраны) имеют характерную динамику во времени, которая также зависит от объема кровопотери. Здесь следует отметить, что перфторуглеродная эмульсия («Перфторан») оказывает выраженное корректирующее действие на наноструктуру мембран эритроцитов, тем самым улучшая реологические свойства крови [58]. Более того, в эксперименте [59] было показано, что *in vitro* наночастицы «Перфторана» значительно ускоряют восстановление метгемоглобина в оксигемоглобин (внутри эритроцитов), т.е. способствуют переходу железа из трехвалентного состояния в двухвалентное ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$), что дополнительно может улучшать кислородтранспортную функцию эритроцитов при гипоксии и длительном хранении донорской крови.

Развитие полиорганной недостаточности при геморрагическом шоке во многом обусловлено неадекватными иммунными и воспалительными реакциями организма на возникающие ишемические и реперфузионные повреждения клеток [2, 60]. Первичное гипоксическое повреждение клеток способствует поступлению в кровоток большого количества токсических метаболитов (лактат, свободные радикалы и др.), которые являются сильными иммуномодуляторами и вызывают первичную активацию нейтрофилов и других клеток иммунной системы. В свою очередь, это запускает каскад клеточных взаимодействий с вовлечением все большего количества иммунных клеток (*англ.* amplified response) и интенсивным высвобождением как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов и других цитокинов. Формируется еще один порочный круг, поскольку активированные нейтрофилы и «циткиновая буря» способствуют дальнейшему прогрессированию нарушений микроциркуляции, повреждению клеток первично не ишемизированных органов и формированию их дисфункции.

Следует отметить, что несмотря на всю сложность и тяжесть описанных нарушений микроциркуляции при геморрагическом шоке, они все же в большей степени обратимы и лучше реагируют на интенсивную терапию, направленную на стабилизацию системной гемодинамики и транспорта кислорода, по сравнению с гиповолемическим шоком при сепсисе [5, 61].

Заключение

Острая кровопотеря — полиэтиологический патологический процесс, основными патогенетическими факторами которого являются гиповолемия и анемия, приводящие к гипоксии смешанного типа и тяжелым нарушениям клеточного метаболизма и гомеостаза организма в целом. На уровне микроциркуляторного русла осуществляется непосредственный обмен веществ между кровью и межклеточной жидкостью, а изменения сосудистого тонуса и микроциркуляции задействованы как в компенсаторно-приспособительных реакциях организма на острую кровопотерю, так и в процессах последующей декомпенсации. Основными компенсаторно-приспособительными реакциями являются активизация свертывающей системы крови и симпатно-адреналовой системы, стимуляция работы сердца, централизация кровообращения, аутогемодилюция, активизация синтеза белка и гемопоэза. При декомпенсации острой кровопотери и развитии гиповолемического шока прогрессируют нарушения системной гемодинамики (гиповолемия, снижение сократимости миокарда и СВ, артериальная гипотензия) и микроциркуляции (снижение плотности перфузируемых капилляров, замедление кровотока, сгущение и стаз крови, парез микрососудов, ДВС-синдром и др.). Снижение доставки кислорода к тканям ниже критического уровня приводит к переключению клеточного метаболизма на анаэробный путь, истощению энергетических и пластических ресурсов клеток, развитию ацидоза, перекисного окисления липидов, трансминерализации и повреждению клеточных мембран. Итогом декомпенсации острой кровопотери является гибель клеток по механизму некроза или апоптоза с развитием полиорганной недостаточности.

Благодарность: Авторы искренне признательны д. м. н., проф. Голубеву А. М., д. б. н. Заржецкому Ю. В., д. б. н., проф. Чернышу А. М. и к. м. н. Новодержкиной И. С. за помощь в написании обзора и сделанные ценные замечания.

Литература

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 496.
2. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153

References

1. Litvitsky P.F. Patofiziologiya. 4-e izd. [Pathophysiology. 4-th ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 496. [In Russ.]
2. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153

3. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тихов Е.А., Сурякин В.С. Шок. Учебно-методическое пособие для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей. М.; 2011: 29.
4. 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>
5. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 892710. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
6. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5 (1): 84–101.
7. Кругаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. М.: ЛИБРОКОМ; 2013: 496.
8. Витцлеб Э. Функции сосудистой системы. В кн.: Шмидт П., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2004: 498–566.
9. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000: 256.
10. Eroschenko V. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. 11-th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.
11. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976: 463.
12. De Backer D., Donadello K., Taccone F.S., Ospina-Tascon G., Salgado D., Vincent J.L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-27>. PMID: 21906380
13. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit. Care*. 2003; 7 (5): 359–373. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2353>. PMID: 12974969
14. Покровский В.И. (ред.). Энциклопедический словарь медицинских терминов. 2-е изд. М.: Медицина; 2001: 960.
15. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–376. <http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>. PMID: 6253831
16. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E., Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84 (24): 9265–9269. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>. PMID: 2827174
17. Barakat A.I. Responsiveness of vascular endothelium to shear stress: potential role of ion channels and cellular cytoskeleton (review). *Int. J. Mol. Med*. 1999; 4 (4): 323–332. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.4.4.323>. PMID: 10493972
18. Secomb T.W. Theoretical models for regulation of blood flow. *Microcirculation*. 2008; 15 (8): 765–775. <http://dx.doi.org/10.1080/10739680802350112>. PMID: 18951240
19. Collins D.M., McCullough W.T., Ellsworth M.L. Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc. Res*. 1998; 56 (1): 43–53. <http://dx.doi.org/10.1006/mvre.1998.2076>. PMID: 9683562
20. Мороз В.В., Остапенко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 4–9. PMID: 12611147
21. Gutierrez G., Reines H.D., Wulf-Gutierrez M.E. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit. Care*. 2004; 8 (5): 373–381. PMID: 15469601
22. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулюто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001: 176.
23. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. Петрозаводск: изд-во Петрозаводского Государственного Университета; 1999: 114.
24. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред.). Патфизиология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
25. Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации и повреждения. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148
26. Moore F.D. The effects of hemorrhage on body composition. *N. Engl. J. Med*. 1965; 273: 567–577. PMID: 14329627
27. Gann D.S. Endocrine control of plasma protein and volume. *Surg. Clin. North. Am*. 1976; 56 (5): 1135–1145. PMID: 185730
28. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol*. 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
29. Rocha E., Siloa M.Jr., Rosenberg M. The release of vasopressin in response to haemorrhage and its role in the mechanism of blood pressure regulation. *J. Physiol*. 1969; 202 (3): 535–557. PMID: 5789937
30. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С., Александрин В.В., Рысаева Р.М. Атомная силовая микроскопия структуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и
31. Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tishkov E.A., Suryakhin V.S. Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov, ordinatov, aspirantov i vrachei. [Shock. Study guide for students, residents, graduate students and physicians]. Moscow; 2011: 29. [In Russ.]
32. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [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.]
33. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.* 2013; 2013: 892710. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. PMID: 23509621
34. Kozlov V.I. Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko-morfologicheskie aspekty izucheniya. [The system of microcirculation: clinical-morphological aspects of studying]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5 (1): 84–101. [In Russ.]
35. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funktsionalnaya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkaneykh system: kolebaniya, informatsiya, nelineynost. [Functional diagnosis of the state of microcirculatory tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity]. Moscow: LIBROKOM; 2013: 496. [In Russ.]
36. Witzleb E. Funktsii sosudistoi sistemy. V kn.: Shmidt P., Tevs G. (red.). Fiziologiya cheloveka. [The functions of the vascular system. In: Shmidt P., Tevs G. (ed.). Human Physiology]. Moscow: Mir; 2004: 498–566. [In Russ.]
37. Morman D., Heller L. Fiziologiya serdechno-sosudistoi sistemy. [Physiology of the cardiovascular system]. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 256. [In Russ.]
38. Eroschenko V. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. 11-th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.
39. Folkov B., Nil E. Krovoobrashchenie. [Blood circulation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1976: 463. [In Russ.]
40. De Backer D., Donadello K., Taccone F.S., Ospina-Tascon G., Salgado D., Vincent J.L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-27>. PMID: 21906380
41. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit. Care*. 2003; 7 (5): 359–373. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2353>. PMID: 12974969
42. Pokrovsky V.I. (red.). Entsiklopedichesky slovar meditsinskikh terminov. 2-e izd. [Encyclopedic dictionary of medical terms. 2-nd ed.]. Moscow: Meditsina Publishers; 2001: 960. [In Russ.]
43. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–376. <http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>. PMID: 6253831
44. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E., Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84 (24): 9265–9269. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>. PMID: 2827174
45. Barakat A.I. Responsiveness of vascular endothelium to shear stress: potential role of ion channels and cellular cytoskeleton (review). *Int. J. Mol. Med*. 1999; 4 (4): 323–332. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.4.4.323>. PMID: 10493972
46. Secomb T.W. Theoretical models for regulation of blood flow. *Microcirculation*. 2008; 15 (8): 765–775. <http://dx.doi.org/10.1080/10739680802350112>. PMID: 18951240
47. Collins D.M., McCullough W.T., Ellsworth M.L. Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc. Res*. 1998; 56 (1): 43–53. <http://dx.doi.org/10.1006/mvre.1998.2076>. PMID: 9683562
48. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Meshcheryakov G.N., Radaev S.M. Ostraya krovopoteriya. Vzglyad na problemu. [Acute hemorrhage. View on the problem]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 6: 4–9. PMID: 12611147. [In Russ.]
49. Gutierrez G., Reines H.D., Wulf-Gutierrez M.E. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit. Care*. 2004; 8 (5): 373–381. PMID: 15469601
50. Vorobyev A.I., Gorodetsky V.M., Shulutko E.M., Vasilyev S.A. Ostraya massivnaya krovopoteriya. [Acute massive hemorrhage]. Moscow: GEOTAR-MED; 2001: 176. [In Russ.]
51. Zilber A.P. Krovopoteriya i gemotransfuziya. Printsipy i metody besкровной khirurgii. [Blood loss and transfusion. The principles and methods of bloodless surgery]. Petrozavodsk: izd-vo Petrozavodskogo Gosudarstvennogo Universiteta; 1999: 114. [In Russ.]
52. Novitsky V.V., Goldberg E.D., Urazova O.I. (red.). Patofiziologiya. 4-e izd. [Pathophysiology. 4-th ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [In Russ.]
53. Kozhura V.L., Novoderzhkina I.S., Kirsanova A.K. Ostraya massivnaya krovopoteriya: mekhanizmy kompensatsii. [Acute and massive hemorrhage: mechanisms of compensation and damage].

Reviews

- реинфузии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-5>
31. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В., Рыжков И.А., Зарзешский Ю.В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 6–15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>
 32. Мороз В.В., Мягкова Е.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Остапченко Д.А., Черныш А.М., Решетняк В.И. Морфологические особенности эритроцитов у больных с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 14–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-14>
 33. Fitzsimons J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol. Rev.* 1998; 78 (3): 583–686. PMID: 9674690
 34. Prasad K., Lee P. Role of oxyradicals in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Int. J. Angiol.* 2002; 11 (3): 113–128. <http://dx.doi.org/10.1007/s00547-002-0937-3>
 35. Волков А.В., Аверущенко М.Ш., Горенкова Н.А., Зарзешский Ю.В. Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 70–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-70-78>
 36. Зарзешский Ю.В., Волков А.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 55–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-55>
 37. Tsukada K., Hasegawa T., Tsutsumi S., Kuwano H. Roles of cyclooxygenase-2 in tissue injury during hemorrhagic shock. *Shock*. 2000; 13 (5): 392–396. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200005000-00008>. PMID: 10807015
 38. Марино П.Л. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 768.
 39. Adachi H., Strauss W., Ochi H., Wagner H.N.Jr. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ. Res.* 1976; 39 (3): 314–319. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.39.3.314>. PMID: 954160
 40. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
 41. Schwartz S., Frantz R.A., Shoemaker W.C. Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1981; 241 (6): H864–H871. PMID: 7325255
 42. Nelson D.P., King C.E., Dodd S.L., Schumacker P.T., Cain S.M. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63 (1): 387–394. PMID: 3114223
 43. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Noorani M., Leung J.M., Fisher D.M., Murray W.R., Toy P., Moore M.A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998; 279 (3): 217–221. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.3.217>. PMID: 9438742
 44. Erecińska M., Silver I.A. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir. Physiol.* 2001; 128 (3): 263–276. PMID: 11718758
 45. Dubin A., Estenssoro E., Murias G., Canales H., Sottile P., Badie J., Barán M., Pálizas F., Laporte M., Rivas Díaz M. Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1931–1936. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1138-9>. PMID: 11797030
 46. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2008; 4 (5): 36–39. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-5-36>
 47. Torres Filho I.P., Torres L.N., Pittman R.N. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension. *Transl. Res.* 2010; 155 (2): 78–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.09.001>. PMID: 20129488
 48. Долгих В.Т., Разгонов Ф.И., Шкуринов Л.Г. Активация процессов липопероксидации при острой смертельной кровопотере и повреждение сердца. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 50–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-50-54>
 49. 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/10.15360/1813-9779-2011-5-15-2011-5-15>
 50. Мороз В.В., Мягкова Е.А., Жанатаев А.К., Рябов Г.А., Остапченко Д.А., Дурнев А.Д., Решетняк В.И. Повреждения ДНК и процессы клеточной гибели лейкоцитов у пострадавших с тяжелой травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 11–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-11-36>
 51. Кожура В.Л., Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Розанова О.М. Дестабилизация генома при действии ионизирующей радиации и острой кровопотери. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-5-11>
 52. Hoeft A., Wietasch J.K., Sonntag H., Kettler D. Theoretical limits of «permissive anemia». *Zentralbl. Chir.* 1995; 120 (8): 604–613. PMID: 7571892
 - Anesteziology i Reanimatologiya*. 2002; 6: 9–13. PMID: 12611148. [In Russ.]
 26. Moore F.D. The effects of hemorrhage on body composition. *N. Engl. J. Med.* 1965; 273: 567–577. PMID: 14329627
 27. Gann D.S. Endocrine control of plasma protein and volume. *Surg. Clin. North. Am.* 1976; 56 (5): 1135–1145. PMID: 185730
 28. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
 29. Rocha E., Silva M.Jr., Rosenberg M. The release of vasopressin in response to haemorrhage and its role in the mechanism of blood pressure regulation. *J. Physiol.* 1969; 202 (3): 535–557. PMID: 5789937
 30. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S., Aleksandrin V.V., Rysaeva R.M. Atomnaya silovaya mikroskopiya membran eritrotsitov pri ostroi krvopote i reinfuzii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Atomic force microscopy of the structure of red blood cell membranes in acute blood loss and reinfusion. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-5>. [In Russ.]
 31. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Antoshina E.M., Afanasyev A.V., Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V. Korrektsiya poikilotsitoza i biokhimicheskikh pokazatelei krovi pri ostroi krvopote. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Correction of poikilocytosis and blood biochemical indicators in acute blood loss. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 6–15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-6-15>. [In Russ.]
 32. Moroz V.V., Myagkova E.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Ostapchenko D.A., Chernysh A.M., Reshetnyak V.I. Morfologicheskie osobennosti eritrotsitov u bolnykh s tyazhelei sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Morphological features of red blood cells in patients with severe concomitant injury. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 14–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-14>. [In Russ.]
 33. Fitzsimons J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol. Rev.* 1998; 78 (3): 583–686. PMID: 9674690
 34. Prasad K., Lee P. Role of oxyradicals in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Int. J. Angiol.* 2002; 11 (3): 113–128. <http://dx.doi.org/10.1007/s00547-002-0937-3>
 35. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Zarzhetsky Yu.V. Znachenie polovogo dimorfizma i reproduktivnykh hormonov v patogeneze i iskhode postreanimatsionnoi bolezni. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Implication of sexual dimorphism and reproductive hormones in the pathogenesis and outcome of postresuscitative disease. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5–6): 70–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-70-78>. [In Russ.]
 36. Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V. Nekotorye voprosy patogeneza i terapii terminalnykh i postreanimatsionnykh sostoyanii (eksperimentalnye issledovaniya). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Some problems of the pathogenesis and therapy of terminal and postresuscitation conditions (experimental studies). *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 55–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-55>. [In Russ.]
 37. Tsukada K., Hasegawa T., Tsutsumi S., Kuwano H. Roles of cyclooxygenase-2 in tissue injury during hemorrhagic shock. *Shock*. 2000; 13 (5): 392–396. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200005000-00008>. PMID: 10807015
 38. Марино П.Л. Интенсивная терапия. [Intensive therapy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 768. [In Russ.]
 39. Adachi H., Strauss W., Ochi H., Wagner H.N.Jr. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ. Res.* 1976; 39 (3): 314–319. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.39.3.314>. PMID: 954160
 40. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
 41. Schwartz S., Frantz R.A., Shoemaker W.C. Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1981; 241 (6): H864–H871. PMID: 7325255
 42. Nelson D.P., King C.E., Dodd S.L., Schumacker P.T., Cain S.M. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63 (1): 387–394. PMID: 3114223
 43. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Noorani M., Leung J.M., Fisher D.M., Murray W.R., Toy P., Moore M.A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998; 279 (3): 217–221. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.3.217>. PMID: 9438742
 44. Erecińska M., Silver I.A. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir. Physiol.* 2001; 128 (3): 263–276. PMID: 11718758
 45. Dubin A., Estenssoro E., Murias G., Canales H., Sottile P., Badie J., Barán M., Pálizas F., Laporte M., Rivas Díaz M. Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1931–1936. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1138-9>. PMID: 11797030
 46. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование). *Obshchaya*

53. Mellander S., Lewis D.H. Effect of hemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle. *Circ. Res.* 1963; 13: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.13.2.105>. PMID: 14054776
 54. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-74>
 55. Маницава М.М., Момцелидзе Н.Г., Давлианидзе А.Ш. Реологические свойства крови при кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 27–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-27-32>
 56. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>
 57. Мороз В.В., Сергунова В.А., Назаров Б.Ф., Козлова Е.К., Черныш А.М., Власов И.Б. Изменения наноструктуры мембран красных клеток крови при кровопотере на этапах хирургического лечения у больных при операциях на спинном мозге. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-5>
 58. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-5>
 59. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavalova A., Kuzovlev A. Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497: 88–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
 60. Peitzman A.B., Billiar T.R., Harbrecht B.G., Kelly E., Udekwu A.O., Simmons R.L. Hemorrhagic shock. *Curr. Probl. Surg.* 1995; 32 (11): 925–1002. [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840\(05\)80008-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840(05)80008-5). PMID: 7587344
 61. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
- Поступила 10.11.15**
- Reanimatologiya*. [Pathogenesis of intoxication in hemorrhagic hypotension (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2008; 4 (5): 36–39. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-5-36>. [In Russ.]
 47. Torres Filho I.P., Torres L.N., Pittman R.N. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension. *Transl. Res.* 2010; 155 (2): 78–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.09.001>. PMID: 20129488
 48. Dolgikh V.T., Razgonov F.I., Shikunova L.G. Aktivatsiya protsessov lipoperoxidatsii pri ostroi smertelnoi krovopotere i povrezhdenie serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Acute fatal hemorrhage-induced activation of lipid peroxidation processes and cardiac lesion. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (5-6): 50–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-50-54>. [In Russ.]
 49. 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 sostoyanii (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [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.]
 50. Moroz V.V., Myagkova E.A., Zhanataev A.K., Ryabov G.A., Ostapchenko D.A., Durnev A.D., Reshetnyak V.I. Povrezhdeniya DNK i protsessy kletchnoi gibeli leukotsitov u postradavshikh s tyazheloi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [DNA damages and white blood cell death processes in victims with severe injury. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 11–36. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-11-36>. [In Russ.]
 51. Kozhura V.L., Kondakova N.V., Zaichkina S.I., Rozanova O.M. Destabilizatsiya genoma pri deistvii ioniziruyushchei radiatsii i ostroi krovopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Genome destabilization upon exposure to ionizing radiation and during acute blood loss. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-5-11>. [In Russ.]
 52. Hoeft A., Wietasch J.K., Sonntag H., Kettler D. Theoretical limits of «permissive anemia». *Zentralbl. Chir.* 1995; 120 (8): 604–613. PMID: 7571892
 53. Mellander S., Lewis D.H. Effect of hemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle. *Circ. Res.* 1963; 13: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.13.2.105>. PMID: 14054776
 54. Gerasimov L.V., Moroz V.V., Isakova A.A. Mikroreologicheskie narusheniya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Microreological disorders in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-74>. [In Russ.]
 55. Mantskava M.M., Momtselidze N.G., Davliandze A.Sh. Reologicheskie svoystva krovi pri krovopotere (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Blood rheological properties in blood loss (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 27–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-27-32>. [In Russ.]
 56. Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. Stroenie i funktsiya eritrotsita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The structure and function of a red blood cell in health and critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>. [In Russ.]
 57. Moroz V.V., Sergunova V.A., Nazarov B.F., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Vlasov I.B. Izmeneniya nanostrukturny membran krasnykh kletok krovi pri krovopotere na etapakh khirurgicheskogo lecheniya u bolnykh pri operatsiyakh na spinnom mozge. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Changes in the nanostructure of red blood cells in intraoperative blood loss during spinal cord surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-5>. [In Russ.]
 58. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Narusheniya nanostrukturny membran eritrotsitov pri ostroi krovopotere i ikh korrektsiya perftoruglerodnoi emulsiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction with perfluorocarbon emulsion. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-5>. [In Russ.]
 59. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavalova A., Kuzovlev A. Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497: 88–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
 60. Peitzman A.B., Billiar T.R., Harbrecht B.G., Kelly E., Udekwu A.O., Simmons R.L. Hemorrhagic shock. *Curr. Probl. Surg.* 1995; 32 (11): 925–1002. [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840\(05\)80008-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840(05)80008-5). PMID: 7587344
 61. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]

Submitted 10.11.15

СЕЛЕКТИВНАЯ ПОЛИГРАФИЯ И РЕЗОНАНСНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

И. Г. Бобринская^{1,2}, В. В. Мороз^{1,2}, В. Н. Яковенко³,
О. Н. Кудряков⁴, Е. А. Спиридонова¹, В. Ю. Солдатова¹

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

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

³ Институт хирургии им. А. В. Вишневского,
Россия, 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

⁴ Городская клиническая больница №5,
Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 7

Selective Polygraphy and Resonant Stimulation of Digestive Tract in Early Postoperative Period in Peritonitis

I. G. Bobrinskaya^{1,2}, V. V. Moroz^{1,2}, V. N. Yakovenko³,
O. N. Kudryakov⁴, E. A. Spiridonova¹, V. Y. Soldatova¹

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medical Faculty,
A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia
20, Delegatskaya Str., Build 1, Moscow 127473, Russia

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

³ A. A. Vishnevsky Institute of Surgery
27, Bolshaya Serpukhovskaya Str., 115093 Moscow, Russia

⁴ State clinical hospital № 5,
7, Strominka Str., 107014 Moscow, Russia

Цель — демонстрация эффективности метода селективной полиграфии и резонансной стимуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в комплексе интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде у больной с острой кишечной непроходимостью, осложненной перитонитом.

Материалы и методы. У больной Л. 52 лет, неоднократно оперированной по поводу острой тонкокишечной непроходимости, осложненной серозно-фибринозным перитонитом в раннем послеоперационном периоде (через 7 дней после первой операции) проводилась длительная диагностика и резонансная стимуляция ЖКТ с целью восстановления моторно-эвакуаторной функции. Использовали электрогастроэнтерограф (разрешение на клиническое использование Минздравпрома, № 2268-19 от 1998 г.).

Результаты. Амплитуда колебаний, вызванных резонансными воздействиями на возбудимые структуры (ВС) ЖКТ, постепенно нарастала (от 8–22 мкВ до 20–44 мкВ), указывая на то, что количество пассивных элементов в гладкомышечных структурах желудка и кишечника увеличивается. В конце 3-х завершающих сеансов лечения амплитуда сигналов в среднем составила: 93 мкВ для ВС желудка; ~88 мкВ для ВС ДПК; ~90 мкВ для ВС тощей и подвздошной кишки; и 87 мкВ для ВС толстого кишечника (специфические реакции).

Заключение. Такие значения и активность после стимуляции уже соответствовали нормальной функции ВС ЖКТ.

Ключевые слова: резонансная стимуляция; амплитуда биоэлектрической активности возбудимых структур желудочно-кишечного тракта

Адрес для корреспонденции:

Ирина Бобринская
E-mail: irinabobrinskaja@mail.ru

Correspondence to:

Mrs. Irina Bobrinskaya
E-mail: irinabobrinskaja@mail.ru

The aim of the study was to demonstrate the effectiveness of the method of selective polygraphy and resonance stimulation of gastrointestinal tract (GIT) in the complex intensive therapy in early postoperative period in a patient with acute intestinal obstruction complicated by peritonitis.

Materials and methods. The patient L., female, 52 years old, had numerous operations, because of small intestine obstruction complicated by serous-fibrinous peritonitis in early postoperative period (7 days after the first surgery). Patient was performed with a long-lasting diagnosis procedure followed by the GIT resonant stimulation to restore the motor-evacuation function of GIT. An electrogastroenterography device was employed that was approved for clinical use by the Ministry of Healthcare Industry № 2268-19, 1998).

Results. The amplitude of the oscillations due to resonant effects on the excitable structures gradually increased from 8–22 mkV to 20–44 mkV that indicates the increase of the numbers of passive structures in smooth muscles of the stomach and the jejunum). At the end of three final sessions the amplitudes of the signals (specific reactions) demonstrated the following values: 93 mkV, 88 mkV, 90 mkV, 87 mkV (for the stomach, duodenum, jejunum and ileum, and large intestines, respectively).

Conclusion. These values and activity after the stimulation corresponded to the normal GIT motility.

Keywords: *resonance stimulation; amplitude bioelectrical activity of excitable structures; gastrointestinal tract*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-90-99

Введение

Оперативные вмешательства, особенно на органах брюшной полости, практически всегда осложняются дисфункцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Часто эта дисфункция приводит к развитию критических состояний, значительно снижая эффективность хирургических вмешательств и, нередко, увеличивая послеоперационную летальность.

Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта являются, скорее, обязательным фактом неспецифического повреждения регуляции у больных в критическом состоянии. Регуляция моторной функции ЖКТ осуществляется за счет рефлекторного воздействия (медиаторы парасимпатической и симпатической нервной системы); гуморального воздействия (большое количество гормонов, вырабатываемых различными отделами ЖКТ) и местными механизмами (воздействие пищевого комка, слюны, соляной кислоты, продуктов расщепления белков, жиров и углеводов).

В мышечных структурах генерируются электрические волны, имеющие специфичность для каждого отдела ЖКТ [1, 2].

На основании различий волновых характеристик каждого участка ЖКТ (желудок, 12-перстная кишка (ДПК), тонкий и толстый кишечник), получаемых с помощью гастрографов, строится диагностика нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Существует несколько разновидностей гастрографов, позволяющих выявлять нарушения электрической активности возбудимых структур ЖКТ [3–5].

В последнее время в зарубежных статьях представлена магнитная пилюля, защищенная силиконовым покрытием, — MotilityTrackingSystem — 1 (MTS-1), которая, проходя по желудочно-кишечному

Introduction

Surgery, particularly on the organs of the abdominal cavity, is commonly complicated by dysfunction of the gastrointestinal tract (GIT). This dysfunction frequently causes critical conditions, which significantly reduce the effectiveness of surgery and often increase postoperative mortality.

The alterations of motor-evacuation function of the GIT are rather non-specific and bound to alterations of regulatory mechanisms in patients in critical conditions. The regulation of the GIT motor function occurs due to reflex effects (mediators of the parasympathetic and sympathetic nervous system); humoral effects (large number of hormones that are produced by various parts of GIT) and local mechanisms (the effect of the bolus, saliva, hydrochloric acid and products of protein, fat and carbohydrates destruction).

Electric waves specific for each part of the GIT are generated in muscular structures [1, 2].

The alterations of motor-evacuation function of the GIT were diagnosed based on the differences of wave characteristics in each part of the GIT (stomach, duodenum, small intestine and colon) as obtained by a gastrography. There were several varieties of gastrographs, which allowed to identify abnormalities in electrical activity of excitable GIT structures [3–5].

Recently, a magnetic pill protected with a silicon coating, the MotilityTrackingSystem-1 (MTS-1), has been suggested for clinical use. It passes through the GIT and assesses the motility of its various parts, when peristalsis remains [6, 7].

There are various devices, including electrogastroenterographs, for the non-invasive assessment of bioelectrical activity of excitable structures [8–10].

му тракту, оценивает моторику различных его отделов, когда перистальтика сохранена [6, 7].

Для неинвазивной диагностики биоэлектрической активности возбудимых структур (ВС) существуют различные приборы, в том числе — электрогастроэнтерографы [8–10].

Материал и методы

Нами использовался метод селективной полиграфии (СП)) для оценки электрической активности различных отделов ЖКТ, без которой невозможны перистальтические движения. Исследования проводили на лечебно-диагностическом комплексе, состоящим из селективного полиграфа «Электрогастроуденоэнтероколонограф» и резонансного стимулятора ЖКТ (разрешение на клиническое использование Минздравпрома, № 2268-19 от 1998г.) При регистрации биоэлектрических сигналов использовали ЭКГ-электроды, смазанные электродной пастой и накладывали их на нижнюю и верхнюю конечности. При стимуляции применяли петлевые электроды из посеребренной гибкой проволоки, обернутые несколькими слоями марли, смоченной физиологическим раствором.

При работе с селективным полиграфом, на дисплее ноутбука возникают одновременно 4 кривые, отражающие биоэлектрическую активность желудка, ДПК, общую активность тощей и подвздошной кишки, всех отделов толстого кишечника. СП представляет собой 4 резонансных фильтра ультразвуковых частот с большой добротностью: $F = 0.05 \pm 0.006$ Гц, 0.10 ± 0.009 Гц, 0.15 ± 0.01 Гц, 0.2 ± 0.09 Гц.

Начинали стимуляцию с тока в 60 мкА и по динамике регистрируемых сигналов определяли величину тока и длительность стимулирующих серий: при низких амплитудах регистрируемых сигналов (20–30 мкВ) увеличивали силу тока и длительность стимулирующих серий до получения амплитуд не менее 60–80 мкВ.

Длительность серий выбирали по остаточным реакциям на неспецифические воздействия. Если активность желудка при стимуляции остальных отделов ЖКТ не угасала до «0», это являлось показателем правильности выбранных параметров. В противном случае изменяли параметры стимуляции в сторону увеличения длительности и нарастания стимулирующего тока.

Параметры биоэлектрической активности, амплитуды отклонений и длительности периодов, можно использовать для описания физиологических показателей функционального состояния органов ЖКТ [11–13].

Отношение усредненных значений биоэлектрической активности в конце серии к исходной, дает возможность оценить эффективность каждой серии как лечебной процедуры.

Под наблюдением находилась больная Л. 52 лет, поступившая в ГКБ № 5 11.04 с диагнозом: Острая кишечная непроходимость (спаечная болезнь?), перитонит. Операция 11.04: Лапаротомия. Разделение спаек, назоинтестинальная интубация, устранение ущемления тонкой кишки. Санация, дренирование брюшной полости. Переведена в отделение хирургической реанимации. В связи с появлением признаков острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН) 17.04 была проведена диагностическая релапаротомия. Интраоперационный

Materials and Methods

We used the method of selective polygraphy (SP) in order to assess the electrical activity of the GIT, without which there are no peristaltic movements. The research was conducted with the aid of a medical diagnostic complex, consisting of selective polygraph «Electrogastroduodenoenterocolonograph» and resonance stimulator of the GIT (approval for clinical use by Ministry of Healthcare, # 2268-19 from 1998.)

In order to register the bioelectric signals, the ECG electrodes with the electrode paste were used. They were placed on the lower and upper limbs. In order to stimulate the GIT, silver-plated flexible wires wrapped in several layers of gauze moistened with saline were employed.

When working with selective polygraph, the display on a laptop shows simultaneously 4 curves that reflect the bioelectric activity of the stomach, duodenum, total activity of the jejunum and ileum and the parts of the colon. Selective polygraph is a resonant filter of ultra-low frequencies with great quality: $F = 0.05 \pm 0.006$ Hz, 0.10 ± 0.009 Hz, 0.15 ± 0.01 Hz, 0.2 ± 0.09 Hz.

The stimulation was started with the voltage of 60 мкА. The amperage and the duration of the stimulating series were determined by the dynamics of the registered signals. At low amplitudes of the recorded signals (20–30 мкВ) the amperage and duration of the stimulating series were increased in order to obtain the amplitudes of at least 60–80 мкВ.

The duration of the series was chosen by the residual reactions to nonspecific stimuli. If the activity of the stomach during stimulation of other GIT part doesn't decrease to «0», the chosen parameters appeared to be correct. Otherwise the stimulation parameters were increased (the amperage and the duration of the stimulation).

The physical parameters of bioelectric activity, the amplitude of the deviation and duration of periods can be used to describe physiological indicators of the functional state of the GIT organs [11–13].

The ratio of the mean value of bioelectric activity at the end of the session to the initial one enables to evaluate the effectiveness of each session as a treatment option.

Clinical case: A patient L. (52 years old) was admitted to State clinical hospital № 5 with the following diagnosis: acute intestinal obstruction, peritonitis. 11.04. Surgery: Laparotomy. Separation of adhesions, nazointestinal intubation, elimination of the small intestine strangulation. Sanation and drainage of abdominal cavity. The patient was transferred to the Department of General surgical intensive care. A diagnostic relaparotomy (17.04.) was performed due to signs of the acute intestinal failure (AIF).

Intraoperative diagnosis: Internal strangulated small intestine, AIF, diffuse serous-fibrinous peritonitis. Since the April, 18, the correction of motor-evacuation GIT function was begun, which was continuing until the June, 16. The patient was performed with 28 sessions of stimulation. During the first and the following procedures, the duration of the stimulation varied from 3 to 4.5 hours. The duration of the followed stimulation did not exceed 2 hours.

Clinical Observation and Discussion

At the beginning of the study (~10 minutes) bioelectrical activity prior (baseline) the stimula-

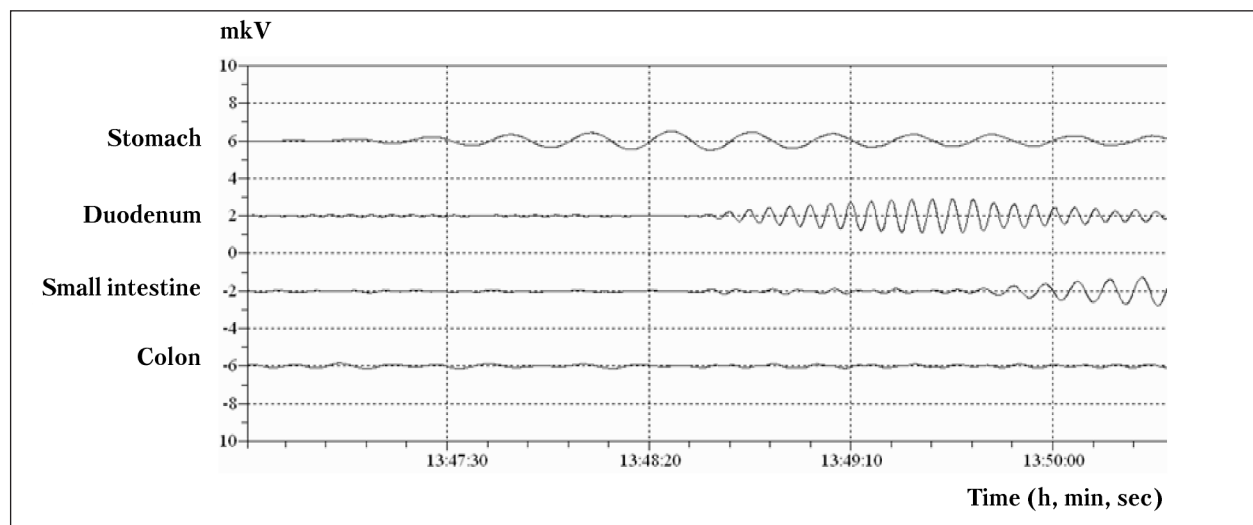


Рис. 1. Исходная активность и реакция на стимуляцию возбудимых структур ЖКТ (18.04.2014).

Fig. 1. The initial activity and the reaction on the stimulation of excitable structures of the GIT (04.18.2014).

Note. The initial activity [Time: 13.46.40–13.47.10]; Stomach [6; Time: 13.47.10–13.48.35]; Duodenum [2; Time: 13.48.35–13.49.40]; Small intestines [-2; Time: 13.49.40–13.50.40].

Примечание. Для рис. 1–8: Stomach — желудок; Duodenum — двенадцатиперстная кишка (ДПК); Small intestine — тонкий кишечник; Colon — толстый кишечник. Исходная активность — [время: 13.46.40–13.47.10]; желудок — [6; время: 13.47.10–13.48.35]; ДПК — [2; время: 13.48.35–13.49.40]; тонкий кишечник — [-2; время: 13.49.40–13.50.40]. Для рис. 1–6: Time (h, min, sec) — время (ч, мин, сек).

диагноз: Внутреннее ущемление тонкой кишки, ОТКН, разлитой серозно-фибринозный перитонит. С 18 апреля была начата коррекция моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, которая продолжалась по 16 июня включительно, больной провели 28 сеансов. При проведении первых и следующих (всего 14) за ними процедур, длительность непрерывной стимуляции варьировала от 4,5 до 3 часов. В последних сеансах длительность сеанса стимуляции не превышала 2-х часов.

Клиническое наблюдение и обсуждение

В начале исследования (~10 минут) для диагностики характера нарушений регистрировали биоэлектрическую активность до стимуляции (исходная) и после регистрации приступали к стимуляции (рис. 1).

Во время стимуляции СП одновременно регистрирует 4 реакции (одну специфическую и три неспецифических). Повышенный объем информации способствует быстрой их интерпретации и анализу, которые открывают путь к индивидуальной терапии, изменяя ток и длительность серий в процессе сеанса.

Исходно, биоэлектрическая активность основных отделов ЖКТ у больной, была очень низкой. При стимуляции (колебаниями тока в пределах 60 мкА) регистрировали только едва заметные реакции (~2 мкВ). Поэтому эффективные значения тока стимуляции увеличили до 170-ти мкА. Амплитуда реакций ВС, навязанной резонансными воздействиями возрастала (8–13 мкВ), но оставалась весьма низкой (рис. 2). Это означает, что до стиму-

tion was registered and then the stimulation was started (Fig. 1).

During the stimulation of the SP, 4 kinds of reactions (including one specific and three non-specific) were simultaneously registered. An increased amount of data caused its rapid interpretation and analysis, which provided a window for an individualized therapy by varying the amperage and the duration of the session.

Initially, the GIT motility of the patient was very low. When stimulated by the current amperage of 60 мкА, only a faint reaction (~2 мкВ) was detected. Therefore, the effective value of the amperage was increased up to 170 мкА. The amplitude of the GIT excitable structures reaction, imposed by the resonant effects, increased (8–13 мкВ), but remained very low (Fig. 2). This means that only some the elements of small areas of the body (about 13%) responded to the resonance effects prior to the stimulation. Most of the GIT elements remained passive. Tissue sensitivity of excitable structures to external stimuli was very low. It was urgent to activate the passive elements in GIT parts, with no overloading those parts which initially respond to the series of resonance effects. The condition of the GIT excitable structures should be monitored, and the structures of each GIT parts should be periodically stimulated.

The functional state of the intestine has rapidly changed under the stimulation. After three complete cycles of electrotherapy the excitable structures of the duodenum, the small intestine, and colon exhibited short periods of spontaneous activity (Fig. 3, 4). Each cycle consisted of 4 series of sinusoidal oscillations. The

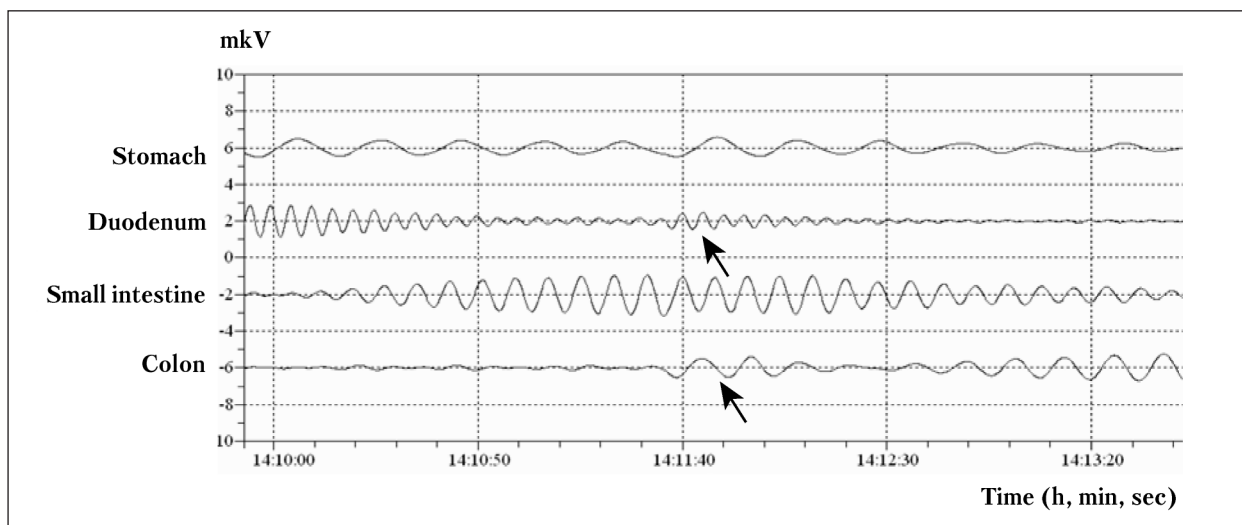


Рис 2. Активность возбудимых структур ЖКТ после 3-х циклов стимуляции (18.04.2014).

Fig 2. The motility of excitable structures of the GIT after 3 cycles of stimulation (04.18.2014).

Note: Specific reactions: of duodenum [2; Time: 14.09.55–14.10.10]; of the other parts of small [-2; Time: 14.10.10–14.12.12] and large [-6; Time: 14.12.12–14.13.20] intestines. Non-specific reactions (For Fig. 2, 3, 5 represented by the arrows): of duodenum [2; Time: 14.11.35–14.12.20] and colon [-6; Time: 14.11.30–14.12.15] in case of the jejunum, ileum (-2) resonance stimulation. There is practically no reaction of the duodenum and colon, which indicates the uneven functional state of excitable tissues in different main parts of GIT. The amperage of the stimulation ~170 mA.

Примечание: Специфические реакции: ДПК [2; время: 14.09.55–14.10.10]; остальных отделов тонкого [-2; время: 14.10.10–14.12.12] и толстого кишечника [-6; время: 14.12.12–14.13.20]. Неспецифические реакции (для рис. 2, 3, 5 указаны стрелками): ДПК [2; время: 14.11.35–14.12.20] и толстого кишечника [-6; время: 14.11.30–14.12.15] при резонансной стимуляции подвздошной и тощей кишки (-2). Практическое отсутствие неспецифических реакций при стимуляции ДПК и толстого кишечника свидетельствует о неравномерности состояния ВС разных отделов ЖКТ. Ток стимуляции ~170 мА.

ляции, лишь элементы малых зон органа реагировали на резонансные воздействия (около 13%). Большинство элементов ГМ оставались пассивными. Чувствительность ВС к внешним воздействиям была крайне низкой. Пассивные элементы всех отделов ЖКТ необходимо было срочно активизировать, не перегружая элементы тех зон ВС ЖКТ, которые исходно отвечали на серии резонансных воздействий. Для этого состояние ВС основных отделов ЖКТ следует контролировать, а структуру каждого отдела стимулировать периодически.

Под влиянием стимуляции функциональное состояние органов ЖКТ быстро изменялось. Уже после трех полных циклов электротерапии, при стимуляции ДПК в ВС структурах тонкой кишки, и толстого кишечника возникали короткие периоды спонтанной активности (рис. 3, 4). Каждый цикл состоял из 4-х серий синусоидальных колебаний тока. Длительность каждой серии зависела от количества периодов в ней и частоты колебаний. За цикл резонансным воздействиям подвергались ВС: желудка, ДПК, подвздошной и тощей кишок и всех отделов толстого кишечника. В процессе сеансов амплитуды колебаний, навязанных низкоамплитудной стимуляцией, постепенно нарастали. Для ГМ желудка они выросли в среднем на 80% (относительно активности в начале процедуры). В последующих сеансах рост активности снижался. Подобная тенденция имела место и для остальных отделов ЖКТ. В конце первого се-

duration of each series depended on the number of periods and oscillation frequency. For a series of resonance effects the following parts of GIT were exposed such as stomach, duodenum, ileum and jejunum and all the parts of a large intestine. During the sessions the amplitude of the oscillations imposed by low-amplitude stimulation gradually increased. For the stomach it increased by 80% (compared to the activity at the beginning of procedures). In subsequent sessions the increase in activity slopped down. A similar situation was observed in the rest parts of the GIT. At the end of the first session (the duration was 4 hours 37 minutes) no stable motilities of the GIT were observed (see Fig. 3).

Later, 14 sessions of the resonant GIT stimulation were held irregularly (18 Apr., 19 Apr., 24 Apr., 26 Apr., 27 Apr., 29 Apr., 2 May, 7 May, 8 May, 12 May, 15 May, 17 May, 19 May, 21 May).

By 23.05.14 the patient's condition was assessed as extremely severe: multiple organ failure developed on the background of the adhering abdominal sepsis. This included respiratory failure (polysegmental bilateral pneumonia, right-sided exudative pleuritis), malnutrition (erosive-hemorrhagic gastritis, duodenal bulb ulcer, pseudomembranous colitis), endogenous intoxication, persisting haemic and respiratory hypoxia, severe anemia of mixed genesis, hypoalbuminemia, and polyneuropathy.

However, the symptoms of GIT function alterations became less severe: the abdomen was soft to palpation, no peritoneal symptoms were observed,

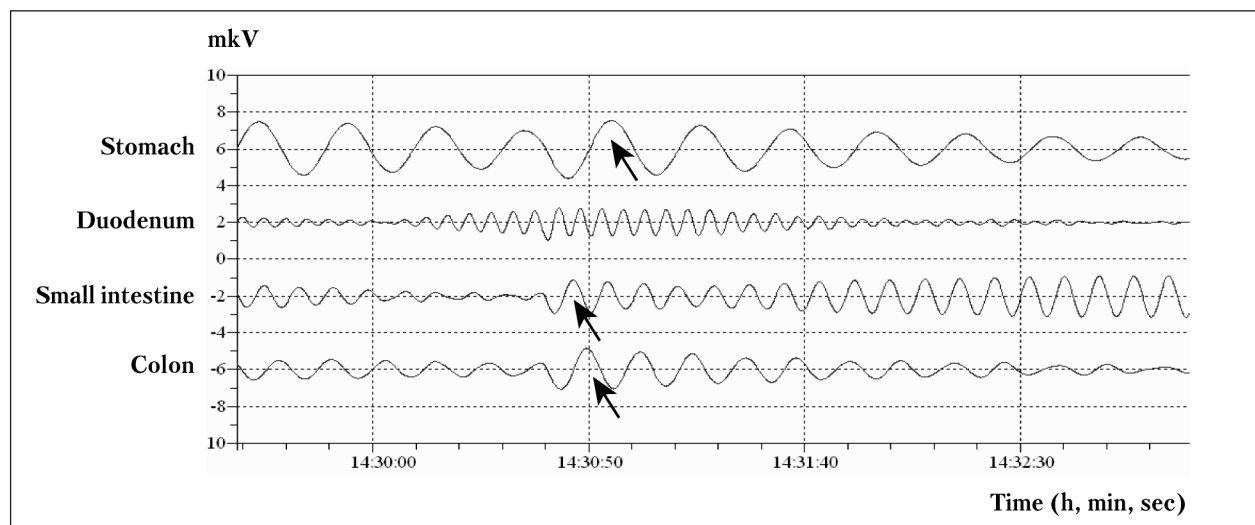


Рис. 3. Активность возбудимых структур ЖКТ после 5-ти циклов стимуляции (18.04.2014).

Fig. 3. The motility of excitable structures of the GIT after 5 cycles of stimulation (04.18.2014).

Note: Specific reactions of excitable tissues: of stomach [6; Time: 14.29.58–14.30.07]; of duodenum [2; Time: 14.30.07–14.31.09]; of the other parts [-2; Time: 14.31.09–14.32.48] of small intestines.

Non-specific reactions of excitable tissues: stomach (6); jejunum, ileum (-2) and colon (-6), which occurred within a short period of time 14.30.36–14.30.40, as the reaction to spontaneous activity of nerve plexus in case of duodenum stimulation (2). The reactions have various amplitudes, which indicates the uneven functional state of excitable tissues of the GIT. The amperage of the stimulation ~170 mkA.

Примечание: Специфические реакции ВС: желудка [6; время: 14.29.58–14.30.07]; ДПК [2; время: 14.30.07–14.31.09]; остальных отделов тонкого кишечника [-2; время: 14.31.09–14.32.48]. Неспецифические реакции ВС: желудка (6); тощей, подвздошной кишки (-2) и толстого кишечника (-6), возникшие в коротком интервале времени 14.30.36–14.30.40, в ответ на случайную активность нервных сплетений при стимуляции ДПК (2). Реакции с разной амплитудой колебаний свидетельствуют о неравномерности функционального состояния ВС ЖКТ. Ток стимуляции ~170 мкА.

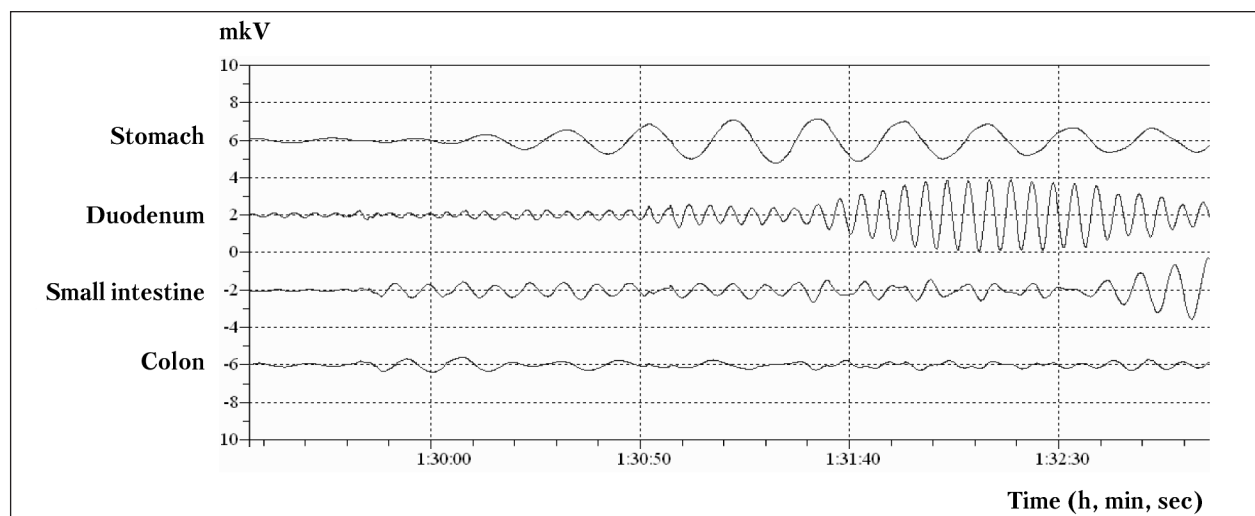


Рис. 4. Активность возбудимых структур ЖКТ в конце первого сеанса стимуляции (07.05.2014).

Fig. 4. The activity of excitable structures of the GIT at the end of the first session of the stimulation (05.07.2014).

Note. The activity of the stomach (6), duodenum (2), jejunum, ileum (-2) and colon (-6) after the test for switching the stimulation off [Time: 1.29.15–1.29.45] and on again. The pause lasted 11 min.

Примечание: Активность желудка (6), ДПК (2), тощей и подвздошной кишки (-2) и толстого кишечника (-6) после теста на выключение стимуляции [время: 1.29.15–1.29.45] и на ее повторное включение. Длительность паузы — 11 минут.

анса (длительность его составила 4 час 37 минут) стабильную работу ГМ основных отделов ЖКТ нам наблюдать не удалось (рис. 3). Первые 14 сеансов электротерапии (с 18.04 по 21.05) электротерапия проводилась нерегулярно (18, 19, 24, 26, 27, 29 апреля; 2, 7, 8, 12, 15, 17, 19, 21 мая).

peristaltic noises were extremely weak (are heard not in all areas of the abdominal cavity). Enteral nutrition was acquired, without nausea and vomiting, the defecations were rare. The results of diagnostic research of bioelectric activity of a GIT excitable structure showed the lowest values of bioelectric

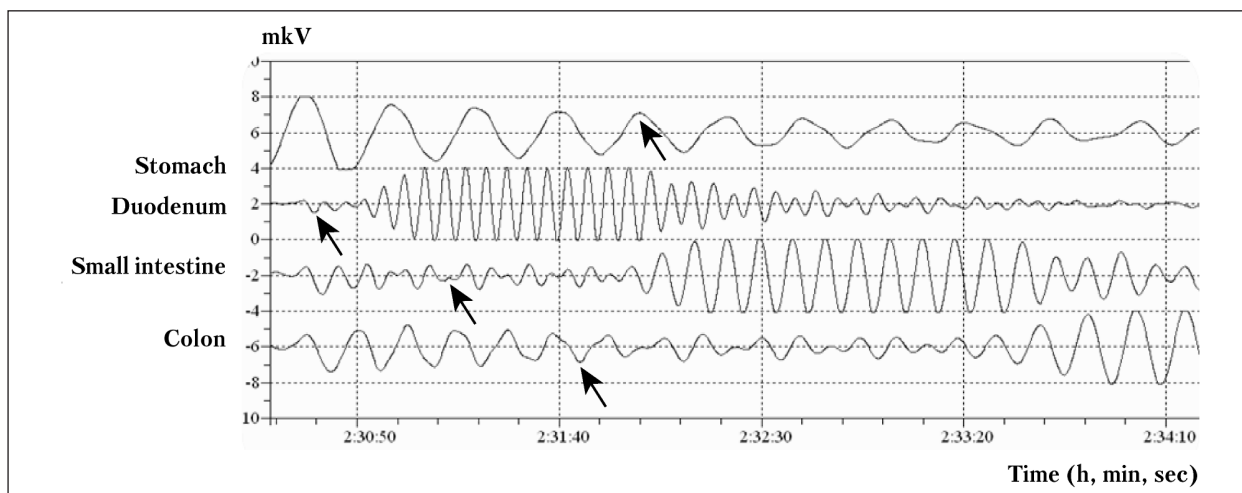


Рис. 5. Специфические и неспецифические реакции после последовательной стимуляции возбудимых структур ЖКТ в течение 83 минут (01.06.2014).

Fig. 5. Specific and non-specific reactions after serial stimulation of excitable structures of the GIT within 83 minutes (06.01.2014).
Note. Non-specific reactions of the stomach (6), duodenum (2), the other parts of small intestines (-2) and colon (-6). The amperage of the stimulation ~74 мкА.

Примечание: Неспецифические реакции желудка (6), ДПК (2), остальных отделов тонкого кишечника (-2) и толстого кишечника (-6). Ток стимуляции ~74 мкА.

К 23.05.14 состояние больной оценивали как крайне тяжелое: на фоне присоединившегося абдоминального сепсиса развилась полиорганная недостаточность: дыхательная (двусторонняя полисегментарная пневмония, правосторонний экссудативный плеврит), нутритивная недостаточность (эрозивно-геморрагический гастрит, язва луковицы ДПК, псевдомембранозный колит), эндогенная интоксикация, сохранялась гипоксия респираторного и гемического характера (анемия тяжелой степени смешанного генеза), гипоальбуминемия и полинейропатия.

Однако выраженность нарушений функции ЖКТ стала менее яркой: при пальпации — живот мягкий, перитониальных симптомов нет, перистальтические шумы крайне слабые (выслушиваются не во всех зонах брюшной полости). Энтеральное питание усваивала, без приступов тошноты, «сброса» по зонду и рвоты, стул редкий. Результаты диагностических исследований биоэлектрической активности ВС желудочно-кишечного тракта свидетельствовали о сохранении низких значений биоэлектрической активности до стимуляции, несмотря на положительную динамику в каждом сеансе низкоамплитудной электростимуляции.

Анализ данных, полученных у больной до 21 мая (включительно), показал, что наиболее вероятной причиной медленного восстановления функции ГМ кишечника являются длительные паузы между сеансами, а также короткие серии стимуляции после прекращения роста вызванных сигналов. Поэтому с 23 мая было решено сеансы проводить ежедневно и увеличить

activity stimulation, despite the positive trend in each session of low-amplitude electrotherapy.

Analysis of the data obtained from the patient before the May, 21, showed that the most likely cause of the slow recovery of GIT function was the long breaks between sessions and short series of stimulation after the cessation of induced signals increase. Therefore, it was decided to perform the stimulation daily and increase its duration after the amplitude of induced oscillations reached the plateau.

The amplitude of oscillations due to resonant effects gradually grew from 8–22 mkV to 20–44 mkV in different parts of GIT, indicating the increased number of passive structures. In the first session the increase of recorded signals was slow. In the following sessions the duration of the transition process was rapidly decreasing (Fig. 5).

In the end of final three sessions of stimulation, the amplitude of the signals was as follows: 93 mkV for the stomach; 88 mkV for the duodenum; 90 mkV for the ileum and 87 mkV for the colon (specific reactions).

Such values and activity after stimulation (Fig. 6) were consistent with the normal GIT function [7]. The patient was transferred to therapy unit and soon was discharged from the clinic.

Fig. 7 demonstrates that the initial activity remains low for a long period of time, but at the end, however, it is increasing significantly along the all major parts of the GIT. The imposed stimulation activity was significantly higher than the spontaneous one that indicated that the procedure possessed a stimulating effect on smooth muscle structures.

The duration of sessions in the first and two following groups varied from 4 to 6 hours, the stimulat-

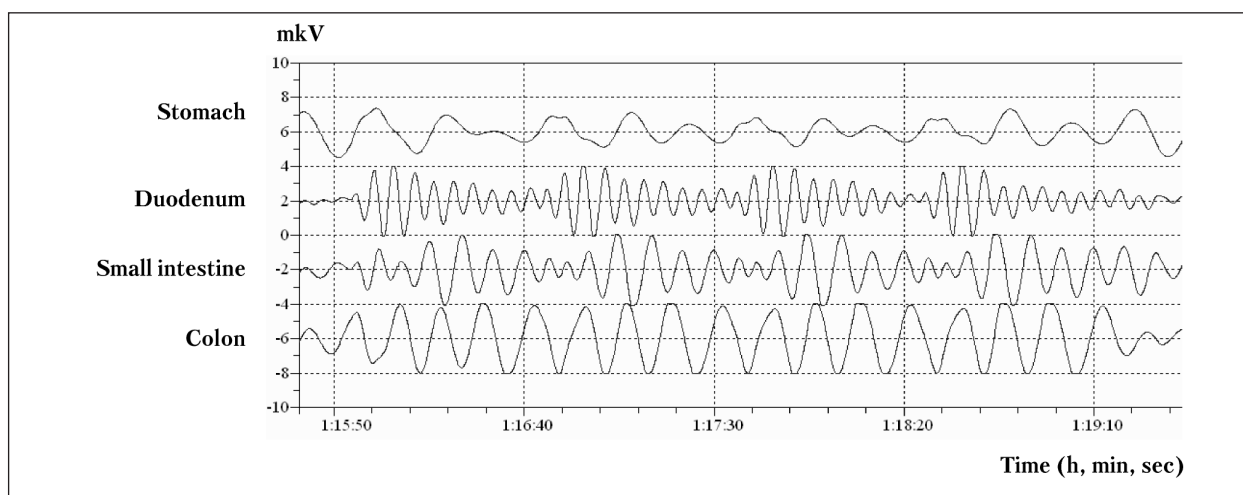


Рис. 6. Спонтанная активность возбудимых структур ЖКТ через 12 минут после 90-минутного сеанса (06.06.2014).

Fig. 6. Spontaneous activity of excitable structures of the GIT 12 minutes after 90 min session (06.06.2014).

Note. Spontaneous activity of the stomach (6), duodenum (2), the other parts of small intestine (-2) and colon (-6). The rhythm of duodenum, jejunum, ileum contractions is faster than the rhythm of stomach and large intestine contractions. The amperage of the stimulation ~70 mkA.

Примечание. Спонтанная активность желудка (6), ДПК (2), остальных отделов тонкого кишечника (-2) и толстого кишечника (-6). У ДПК, тонкой, подвздошной кишки, ритм сокращений быстрее ритма желудка и толстого кишечника. Ток стимуляции ~70 mkA.

длительность стимуляции после выхода амплитуды вызванных колебаний на плато.

Амплитуда колебаний, вызванная резонансными воздействиями, постепенно нарастала (от 8–22 мкВ до 20–44 мкВ, на разных каналах СП ЖКТ), указывая на то, что количество пассивных элементов в ГМ-ных структурах увеличивается. В первом сеансе нарастание регистрируемых сигналов происходило медленно. В следующих сеансах, длительность переходного процесса быстро сокращалась (рис. 5).

В конце трех завершающих сеансов лечения, амплитуда сигналов в среднем составила: 93 мкВ — для ВС желудка; 88 мкВ для ВС ДПК; 90 мкВ — для ВС тощей и подвздошной кишки; и 87 мкВ — для ВС толстого кишечника (специфические реакции). Такие значения и активность после стимуляции (рис. 6) уже соответствовали нормальной функции ВС ЖКТ [7]. Больную перевели в терапевтическое отделение и вскоре выписали из клиники.

На рисунке 7 видно, что исходная активность в течение длительного времени оставалась низкой, но в конце курса она заметно возросла во всех основных отделах ЖКТ. Навязанная стимуляцией активность была заметно выше спонтанной, указывая на то, что процедура оказывает возбуждающее действие на гладкомышечные структуры органов.

Длительность сеансов в 1-й и в 2-х последующих группах варьировала в пределах (6–4) часов, стимулирующий ток находился в пределах (250–300) мкА. На завершающей стадии лечения (в последней группе) ток был в 2–3 раза меньше и не превышал 120 мкА, а длительность сеанса не превышала 3-х часов. В каждом сеансе стимуля-

ing amperage was in the range of 250–300 mkA. At the final stage of treatment (in the last group) the amperage was 2–3 times lower and did not exceed 120 mkA, and the duration of the treatment did not exceed 3 hours. In each stimulation session the effective value of the amperage was maintained at the same level.

The changes of electrical activity under the influence of resonance stimulation correlated with the clinical picture of the GIT functional state. Low-amplitude oscillations (0–7 mkV) characterized the absence of peristaltic activity. The increase in the amplitude oscillations after the resonant stimulation was accompanied by the appearance of peristalsis. However, various factors including endogenous intoxication, hypoxic metabolism damage that included the GIT cells, the use of opioid analgesics and local anesthetics for epidural analgesia [15] reversed the bioelectrical activity to non-effective level prior to the beginning of the next stimulation (3–12 mkV).

With the increase of the sessions number, the bioelectric activity of excitable structures was increasing within the last 7 days and its initial activity (before the stimulation) remained within the range of 8–15 mkV corresponded to low peristaltic activity. The susceptibility of the excitable structures of the GIT smooth muscles to the resonant stimulation increased significantly, and the response amplitude reached the value corresponding to the highest form of peristaltic activity. Figure 6 shows the ongoing recovery of constant peristaltic activities of all studied parts of GIT.

The analysis of the obtained results showed that systematic stimulation is much more effective compared to non-daily stimulation since it increases the amplitude of bioelectric oscillations, on average, by 34.8%.

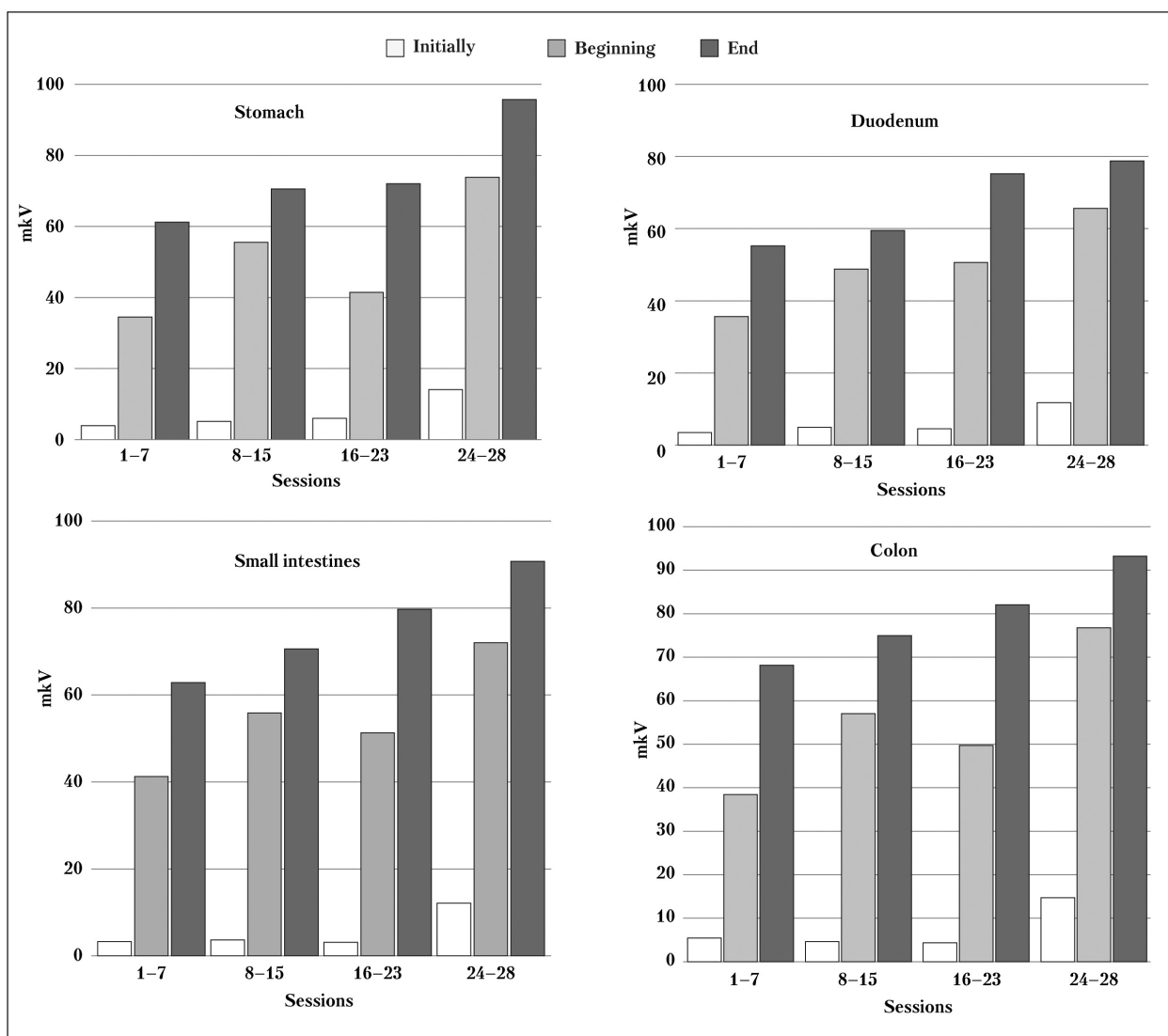


Рис. 7. Динамика амплитуд биоэлектрической активности возбудимых структур ЖКТ в течение всех сеансов стимуляции.

Fig. 7. The dynamics of the bioelectric activity of excitable structures of the GIT during session of stimulation.

Note: Initially – prior to stimulation; Beginning – at the beginning of stimulation; End – at the end of stimulation.

Примечание: Initially – исходно; Beginning – в начале стимуляции; End – в конце стимуляции.

ции эффективные значения тока поддерживали на одном и том же уровне.

Изменения электрической активности под воздействием резонансной стимуляции имели параллели с клинической картиной функционального состояния ЖКТ. Низкоамплитудные колебания (0–7 мкВ) характеризовали отсутствие перистальтической деятельности. Увеличение амплитуды колебаний к концу сеанса резонансной стимуляции сопровождалось появлением перистальтических шумов. Однако такие факторы как эндогенная интоксикация, гипоксические повреждения метаболизма, в том числе и клеток ЖКТ, использование опиоидных анальгетиков, местных анестетиков для перидуральной анальгезии [15], приводили к тому, что к началу следующего сеанса стимуляции биоэлектрическая активность возвращалась к неэффективному уровню (3–12 мкВ).

Conclusion

The presented clinical case clearly demonstrates that the diagnostics of the GIT condition in abdominal surgery patients is a necessary manipulation because it allows to assess the state of bioelectric activity of excitable structures of smooth GIT muscles within the different parts and to determine their capability to restore neuromuscular conductivity within the smooth muscles of the stomach and intestines. The diagnostic method is a «bedside» one.

По мере увеличения количества сеансов биоэлектрическая активность возбудимых структур нарастала и в последние 7 дней исходная активность (до начала стимуляции) была уже в пределах 8–15 мкВ, что соответствовало вялой

перистальтической активности. Восприимчивость ВС гладкой мускулатуры ЖКТ к резонансной стимуляции значительно увеличилась, и ответная амплитуда достигала величины, соответствующей высшей форме перистальтической активности. Данные, представленные на рис. 6, свидетельствуют о восстановлении постоянной перистальтической активности всех исследуемых отделов ЖКТ.

Анализ полученных результатов показал, что систематизированная стимуляция значительно более эффективна по сравнению с не ежедневной стимуляцией, поскольку позволяет увеличить амплитуду биоэлектрических колебаний, в среднем, на 34,8%.

Литература

1. Комаров Ф.И., Гребенев А.П. (ред.). Руководство по гастроэнтерологии. М.: Медицина; 1996: 720.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007; 17 (5): 1–11.
3. Малков И.С., Биряльцев В.Н., Филиппов В.А., Бердников А.В. Оценка электромиографической активности желудочно-кишечного тракта у больных острым разлитым перитонитом. *Анналы хир.* 2004; 6: 66–69.
4. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В., Силуянов С.В., Закиров Д.Б. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. *Лечащий врач.* 2005; 2: 60–62.
5. Mythen M.G. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (1): 196–204. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000139376.45591.17>. PMID: 15616078
6. Worsøe J., Fynne L., Gregersen T., Schlageter V., Christensen L.A., Dahlerup I.F., Rijkhoff N.I., Laurberg S., Krogh K. Gastric transit and small intestinal transit time and motility assessed by a magnet tracking system. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 145. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-145>. PMID: 22206545
7. Fassov J., Lundby L., Worsøe J., Buntzen S., Laurberg S., Krogh K. A randomized controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 111. PMID: 24965754
8. Жерлов Г.К., Козлов С.В., Карась Р.С. Оценка эффективности автономной электростимуляции в лечении гастроэзофагальной рефлюксной болезни. *Мед. наука и образование Урала.* 2008; 9 (3): 62–64.
9. Жуковский В.Д. Медицинские электронные системы. М.: Медицина; 1976: 35.
10. Ступин В.А., Баглаенко М.В., Силуянов С.В., Закиров Д.Б., Смирнова Г.О. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике гастростазов после оперативного лечения язвенной болезни. *Рос. мед. журнал.* 2005; 3: 23–27.
11. Ногтев П.В., Чилингарида К., Яковенко В.Н. Новый метод в комплексном лечении спаечной кишечной непроходимости. *Врач.* 2010; 3: 73–76.
12. Смирнова В.И., Ковалева И.Г., Яковенко В.Н. Парез желудочно-кишечного тракта в хирургии и методы его лечения. *Анестезиология и реаниматология.* 1995; 6: 71–73. PMID: 8713427
13. Бобринская И.Г., Ливанов А.С., Яковенко В.Н., Гутова Е.В., Максимцева Е.А. Роль селективных электрофизиологических методов диагностики и лечения нарушений моторной функции ЖКТ у больных с экзогенными отравлениями психотропными препаратами. *Вестн. интенс. терапии.* 2013; 4: 24–30.
14. Яковенко В.Н., Шульгина Н.М. Механизмы генерации медленных составляющих биоэлектрической активности в диагностике и коррекции функционального состояния органов ЖКТ. *Международ. мед. журнал.* 2000; 9 (3): 228–233.

Поступила 21.10.15

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение отчетливо демонстрирует, что электрогастроэнтерографическая диагностика состояния ЖКТ у хирургических больных при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости является необходимой методикой, поскольку позволяет оценить состояние биоэлектрической активности возбудимых структур гладкой мускулатуры различных отделов ЖКТ и определить их способность к восстановлению нервно-мышечной проводимости в гладкой мускулатуре желудка и кишечника. Данный диагностический метод является «прикроватным».

References

1. Komarov F.I., Grebenev A.P. (red.). *Rukovodstvo po gastroenterologii*. Moscow: Meditsina Publishers; 1996: 720. [In Russ.]
2. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. *Fiziologicheskie osnovy motorno-evakuatornoi funktsii pishchevaritel'nogo trakta*. [Physiological bases for motor and evacuatory function of the gut]. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2007; 17 (5): 1–11. [In Russ.]
3. Malkov I.S., Biryaltsev V.N., Filippov V.A., Berdnikov A.V. Otsenka elektromiograficheskoi aktivnosti zheludочно-kishechnogo trakta u bol'nykh ostrym razlitym peritonitom. [Evaluation of the electromyographic activity of the gastrointestinal tract in patients with acute generalized peritonitis]. *Annaly Khirurgii*. 2004; 6: 66–69. [In Russ.]
4. Stupin V.A., Smirnova G.O., Baglaenko M.V., Siluyanov S.V., Zakirov D.B. *Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v klinicheskoi praktike*. [Peripheral electrogastroenterography in clinical practice]. *Lechashchy Vrach*. 2005; 2: 60–62. [In Russ.]
5. Mythen M.G. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (1): 196–204. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000139376.45591.17>. PMID: 15616078
6. Worsøe J., Fynne L., Gregersen T., Schlageter V., Christensen L.A., Dahlerup I.F., Rijkhoff N.I., Laurberg S., Krogh K. Gastric transit and small intestinal transit time and motility assessed by a magnet tracking system. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 145. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-145>. PMID: 22206545
7. Fassov J., Lundby L., Worsøe J., Buntzen S., Laurberg S., Krogh K. A randomized controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 111. PMID: 24965754
8. Zherlov G.K., Kozlov S.V., Karas R.S. Otsenka effektivnosti avtonomnoi elektrostimulyatsii v lechenii gastroezofagealnoi refluksnoi bolezni. [Estimation of efficacy of autonomous electrostimulation in treatment of gastroesophageal reflux diseases]. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2008; 9 (3): 62–64. [In Russ.]
9. Zhukovsky V.D. *Meditsinskie elektronnye sistemy*. [Medical electronic systems]. Moscow: Meditsina Publishers; 1976: 35. [In Russ.]
10. Stupin V.A., Baglaenko M.V., Siluyanov S.V., Zakirov D.B., Smirnova G.O. *Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v diagnostike gastrostaza posle operativnogo lecheniya yavzennoi bolezni*. [Peripheral electrogastroenterography in the diagnosis of gastroparesis after surgical treatment of peptic ulcer]. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005; 3: 23–27. [In Russ.]
11. Nogtev P.V., Chilingaridi K., Yakovenko V.N. Novyi metod v kompleksnom lechenii spaechnoi kishechnoi neprokhodimosti. [A new method in the complex treatment of adhesive ileus]. *Vrach*. 2010; 3: 73–76. [In Russ.]
12. Smirnova V.I., Kovaleva I.G., Yakovenko V.N. *Parez zheludочно-kishechnogo trakta v khirurgii i metody ego lecheniya*. [Gastrointestinal tract paralysis in surgery and methods for its treatment]. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 1995; 6: 71–73. PMID: 8713427. [In Russ.]
13. Bobrinskaya I.G., Livanov A.S., Yakovenko V.N., Gutova E.V., Maksimtseva E.A. Rol selektivnykh elektrofiziologicheskikh metodov diagnostiki i lecheniya narushenii motornoi funktsii ZhKT u bol'nykh s ekzogenymi otravleniyami psikhotropnymi preparatami. [Role of selective electrophysiological methods of diagnosis and treatment of gastrointestinal function disturbances in patients with exogenous psychotropic drugs poisoning]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2013; 4: 24–30. [In Russ.]
14. Yakovenko V.N., Shulgina N.M. *Mekhanizmy generatsii medlennykh sostavlyayushchikh bioelektricheskoi aktivnosti v diagnostike i korrektsii funktsionalnogo sostoyaniya organov ZhKT*. [Mechanisms of generation of slow elements of bioelectrical activity in diagnosis and treatment of functional state of gastrointestinal organs]. *Mezhdunarodnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2000; 9 (3): 228–233. [In Russ.]

Submitted 21.10.15

О работе Российского Национального совета по реанимации в 2015 г.

Update on a Russian National Resuscitation Council in 2015

Национальный совет по реанимации (НСР) был создан в 2004 г. для объединения научно-практического потенциала регионов РФ в области реаниматологии, анализа накопленного опыта, создания единых программ обучения методам сердечно-легочной реанимации, унифицированных методик, соответствующих международным требованиям (рис. 1). Национальный совет по реанимации является полноправным членом Европейского совета по реанимации (ЕСР) и его эксклюзивным представителем в РФ. Сотрудничество с ЕСР осуществляется на основе договора.

Президент Национального совета по реанимации — член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, профессор Мороз Виктор Васильевич.

Направления деятельности Национального совета по реанимации:

1. Разработка и внедрение унифицированных образовательных программ в соответствии с рекомендациями ЕСР для улучшения результатов лечения остановки сердца.
2. Проведение образовательных курсов по навыкам сердечно-легочной реанимации (сертифицированные курсы Европейского совета по реанимации и Национального совета по реанимации).
3. Подготовка инструкторов Европейского совета по реанимации.
4. Проведение экспертной оценки учебных программ по первой помощи.
5. Развитие центров проведения курсов в регионах РФ.

Национальный совет по реанимации организует на территории РФ следующие курсы:

- сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для провайдеров (с 2008 г.);
- сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для инструкторов (с 2010 г.);
- курсы по расширенным реанимационным мероприятиям (с 2014 г.);
- курсы по неотложным реанимационным мероприятиям (с 2014 г.);
- общий инструкторский курс (проводится с 2014 г. совместно с преподавателями ЕСР).

Данные курсы проводятся строго в соответствии с методиками и рекомендациями ЕСР, по единому образцу на всей территории РФ, с контролем качества со стороны Российского НСР. Все учебные материалы, используемые на курсах Российского НСР, являются официальными переводами образовательных материалов Европей-



Рис. 1. Логотип Российского Национального совета по реанимации.

ского совета по реанимации. На курсах ЕСР обязательным является использование стандартных наборов учебных материалов и учебных программ ЕСР. Успешно завершившие курс участники получают сертификат ЕСР (на русском языке). Всего к настоящему моменту на курсах Российского НСР подготовлено более 3000 провайдеров и более 500 инструкторов.

Преподавательский состав Российского НСР в настоящее время включает в себя одного директора курсов, 50 инструкторов курсов базовой реанимации, 9 инструкторов-тренеров курсов подготовки преподавателей, 5 инструкторов курса расширенной реанимации. Большинство инструкторов НСР являются специалистами с высшим медицинским образованием, 90% из них — врачи анестезиологи-реаниматологи, среди них 6 докторов медицинских наук (2 профессора) и 16 кандидатов медицинских наук. Информация об инструкторах НСР доступна по ссылке <http://www.rusnrc.com/#!portfolio/c1ttm>

В 2015 г. значительно увеличилось количество проводимых НСР курсов и расширился их спектр и, за счет открытия центра проведения курсов в Москве, соотношение курсов в Москве и регионов (Рис. 2, 3, 4, 5).

В 2015 г. в рамках договора между НСР и ЕСР было проведено 2 курса по расширенным реанимационным мероприятиям (Advanced life support), 108 курсов по базовой реанимации и автоматической наружной дефибрилляции для провайдеров (CPR/AED Provider) и 5 курсов по базовой реанимации и автоматической наружной дефибрилляции для инструкторов (CPR/AED Instructor), на которых было обучено 934 провайдера. В результате подготовки команды преподавателей, состоя-

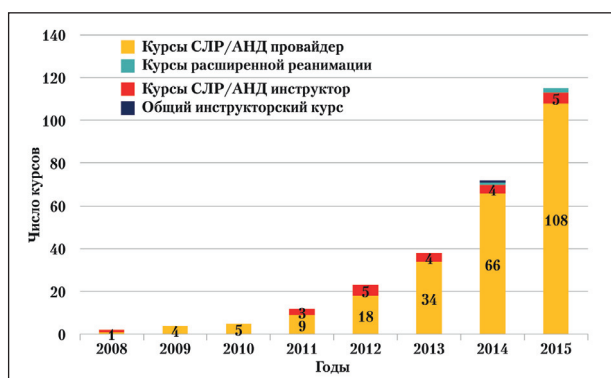


Рис. 2. Общее число курсов НСР в 2008–2015 гг.



Рис. 3. Количество выданных сертификатов ЕСР и НСР в 2008–2015 гг.

шей из российского директора курсов и 5 инструкторов, с участием преподавателей ЕСР в 2015 г. Национальный совет по реанимации получил независимость в отношении проведения курсов расширенной реанимации (Advanced life support).

В 2015 г. НСР продолжено сотрудничество с Федеральным медико-биологическим агентством России (г. Москва), Федеральным центром сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), Балтийским Федеральным Университетом им. И. Канта (г. Калининград), Тюменским кардиологическим центром (г. Тюмень), Красноярской ассоциацией анестезиологов-реаниматологов (г. Красноярск), Российским Союзом спасателей, ООО «Арибрис» и ООО «Медис». Подписан договор о сотрудничестве с Тамбовским государственным университетом им. Г. Р. Державина (г. Тамбов).

В декабре 2015 г. выполнен перевод основных изменений в рекомендациях ЕСР 2015 г., начата подготовка к переводу и изданию полного текста обновленных рекомендаций ЕСР 2015 г. и учебных пособий к курсам.

Инструкторы НСР приняли участие в Празднике Первой Помощи, проведенного в парке Сокольники (18.06.2015), обучении всего медицинского персонала клиники ЛДЦ «Медицина» в Наро-Фоминске (Рис.), выездных мастер-классов НСР в ряде школ Москвы и на выставке Здравоохранение 2015 (10–11.12.2015). Был проведен освежающий курс по базовой реанима-

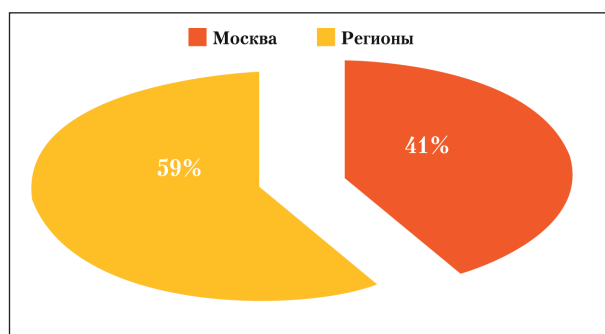


Рис. 4. Доля курсов в регионах страны в 2015 г.

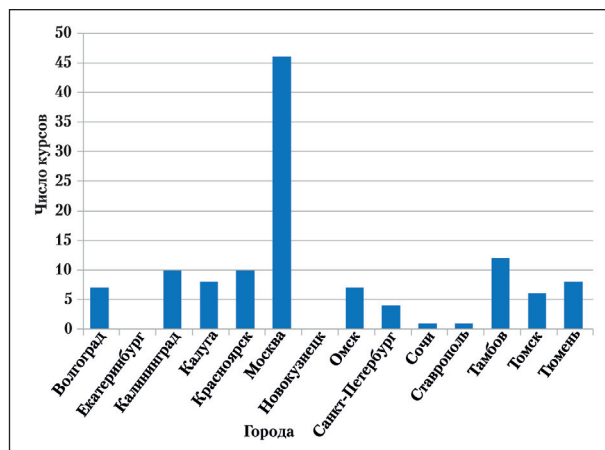


Рис. 4. Число курсов НСР в регионах страны в 2015 г.

ции и автоматической наружной дефибрилляции для сотрудников медицинской службы Международного аэропорта г. Сочи (03.07.2016), а также выполнено при участии компании Zoll дооснащение аэропорта автоматическими наружными дефибрилляторами (в настоящее время — 8 дефибрилляторов).

Заседание Московского Научного Общества Анестезиологов 17.11.2015 было полностью посвящено новым реанимационным алгоритмам ЕСР. В программу заседания было включено несколько лекций по новым алгоритмам ЕСР и демонстрация алгоритма расширенных реанимационных мероприятий.

В 2015 г. начал работу новый сайт НСР — www.rusnrc.com. На данном сайте доступна информация обо всех курсах и преподавателях НСР, реализована возможность онлайн-регистрации на курсы, а также сформирован специализированный раздел для инструкторов. Также актуальную информацию про НСР можно получить на сайте НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (www.niiorgramn.ru/council), в журнале «Общая реаниматология» (www.reanimatology.com) и в соответствующих группах ВКонтакте (<https://vk.com/rusnrc>) и в новой группе НСР в Facebook (<https://www.facebook.com/groups/russiaccpr/>).

**Директор курсов Европейского совета по реанимации,
д. м. н. Кузовлев А. Н.**

Памяти профессора А. И. Салтанова

In Memory of Professor A. I. Saltanov

Ушел из жизни Александр Иосифович Салтанов — один из первых детских анестезиологов-реаниматологов страны, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, член редакционной коллегии журнала «Общая реаниматология».

А. И. Салтанов родился 9 июня 1938 г. в Москве. Окончил педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова в 1962 г. и начал свою профессиональную деятельность в качестве врача-анестезиолога Морозовской детской клинической больницы. Затем перешел на работу в Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН), где активно включился в научную работу. В 1969 г. А. И. Салтанов защитил кандидатскую, а в 1975 г. — докторскую диссертации. Обе научные работы были посвящены проблемам анестезиологии и реаниматологии у детей, больных онкологическими заболеваниями. В последующем А. И. Салтанов возглавлял отделение анестезиологии НИИ клинической онкологии, а затем, вплоть до последних дней, отделение анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина». Профессор А. И. Салтанов стоял у истоков создания первого в нашей стране отделения анестезиологии-реаниматологии, специализирующегося на помощи онкологическим больным детского возраста.

Член-корреспондент РАН, профессор А. И. Салтанов был ведущим специалистом России по широкому спектру проблем анестезиологии-реаниматологии, онкологии и педиатрии, вел исследования в самых приоритетных научных направлениях. Он внес весомый вклад в решение проблем адекватного обезболивания, лечения больных в критических состояниях и обеспечения защиты организма больного ребенка на всех этапах лечения. Проявив незаурядные организаторские способности, Александр Иосифович сыграл заметную роль в развитии службы анестезиологии-реаниматологии в детской онкологической клинике и в России в целом.

А. И. Салтанов опубликовал около 500 научных работ, в том числе монографии и руководства, которые всегда отличали максимальная актуальность, новизна творческого подхода и огромное прикладное значение. Труды А. И. Салтанова стали настольными книгами для нескольких поколений врачей и научных работников. Под руководством А. И. Салтанова было защищено более 30 диссертаций. Он был главным редактором Национального руководства «Интенсивная терапия».



Член-корреспондент РАН, профессор А. И. Салтанов организовал журнал «Вестник интенсивной терапии», пользующийся большой популярностью среди анестезиологов-реаниматологов, и на всем протяжении издания журнала был его главным редактором. А. И. Салтанов был членом редакционных коллегий журналов «Общая реаниматология», «Клиническая онкология и реаниматология», «Детская онкология», «Сопроводительная терапия»; вел активную общественную работу, являлся членом Правления Федерации анестезиологии и реаниматологии РФ, экспертом Высшей аттестационной комиссии, членом ряда межведомственных проблемных комиссий, ученых и диссертационных советов, в том числе специализированного совета по защите диссертаций в ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского». Заслуги А. И. Салтанова были отмечены почетными званиями и государственными наградами.

Где бы ни находился и кем бы ни работал Александр Иосифович, он всегда относился к делу с огромной ответственностью, высоким профессионализмом и требовательностью к себе. Безупречный внешний вид, правильная и богатая речь, интереснейшие лекции для учащихся и не менее захватывающие беседы с коллегами, корректность — все это и многое другое связано в нашей памяти с его образом. Не было человека, которого он не покори́л бы своей эрудированностью и отзывчивостью, своей точностью, душевностью и чувством юмора.

5 февраля 2016 г. ушел из жизни Человек с большой буквы, блестящий ученый, талантливый организатор и педагог, а для многих — добрый, скромный и отзывчивый друг. Живой памятью о нем станет развитие его наследия, поддержка творческой инициативы и движение вперед.

Редакция журнала «Общая реаниматология» и коллектив «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» искренне соболезнуют родным, близким и друзьям Александра Иосифовича.

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», «Заклучение»; 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).

СТЕРОФУНДИН ИЗОТОНИЧЕСКИЙ ГЕЛОФУЗИН

Препараты выбора для возмещения массивной кровопотери



Гелофузин

Коллоидный раствор на основе 4% жидкого (сукцинилизированного) желатина

- обеспечивает контролируемый волемический эффект в течение 3–4 часов
- предоставляет возможность введения в максимальной суточной дозе до 200 мл/кг массы тела
- совместим с компонентами и препаратами крови

Стерофундин изотонический

Полностью сбалансированный электролитный раствор, содержащий ацетат и малат

- позволяет избежать гиперхлоремии и гипернатриемии
- стабилизирует кислотно-основной баланс пациента во время проведения инфузионной терапии
- обеспечивает минимальный расход кислорода в процессе отсроченной коррекции метаболического ацидоза

Надежная стабилизация гемодинамики

ООО «Б. Браун Медикал» | www.bbraun.ru

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: office.spb.ru@bbraun.com, тел.: +7 (812) 320 4004, факс: +7 (812) 320 5071
117246, Москва, Научный проезд, д. 17, оф. 10-30, тел.: +7 (495) 777 1272

www.vk.com/bbraunrussia www.fb.com/bbraunrussia



Дексалгин®

декскетопрофен



ЭФФЕКТИВНОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ



- Быстрое начало действия²
- Выраженный обезболивающий эффект³
- Снижает потребность в опиоидах^{1,2}
- Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения²
- Не подлежит предметно-количественному учету⁴

1. Hanna, M.H. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55(2):126-33.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

3. Leman P. et al, Emerg Med J, 2003; 20: 511-513

4. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®. МНН: декскетопрофен.

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгия, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, обострение ЯБЖ и ДПК, ЖКТ-кровотечения в анамнезе, активные кровотечения, нарушения коагуляции, тяжелые нарушения функции печени, умеренные/тяжелые нарушения функции почек, бронхиальная астма, тяжелая сердечная недостаточность, дети до 18 лет, беременность, лактация и др. Противопоказан для неврксильного (эпидурального или подоболочечного, внутривенного) введения из-за входящего в состав препарата этанола. **Способ применения:** 50 мг в/в, в/м каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг, курс лечения - 2 дня. **Побочные эффекты:** боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU-Dex-10-2015. Одобрено 20.11.2015



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**