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

№ 3

Москва
Moscow
2016

ArcticSun® 5000

Medivance®
Committed to Restoring Life™

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

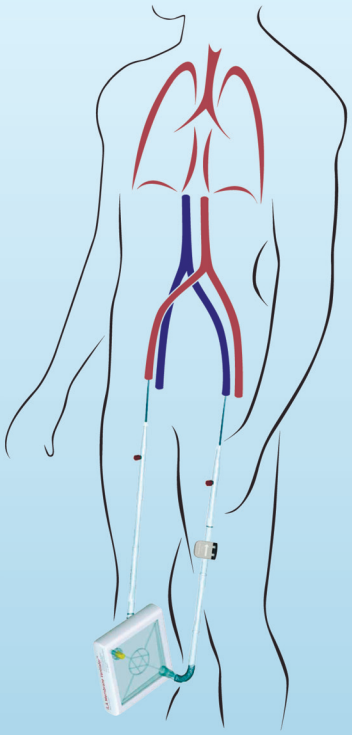
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2, за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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



ШАГ®
www.schag.ru
– эксклюзивный дистрибьютор в России

Реклама

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

ISSN 1813-9779 (print) ISSN 2411-7110 (online)

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

О. А. ДОЛИНА,
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

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

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. Вишневского 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

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

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)

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

A. A. ZVYAGIN,
MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery (Moscow, Russia)

Dr. V. L. ZELMAN,
Member of RAS, Professor, Director of Neuroanesthesia, Keck School of Medicine, Professor of Neurology and Neurological Surgery, Keck School of Medicine (USA)

N. A. KARPUN,
MD, PhD, DSc, Vice-Chairman in Anesthesiology, the 68st 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. KOCHANEK,
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)*

V. V. LIKHVANTSEV,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Reanimatology Department, M. F. Vladimirsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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)

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)

I. F. OSTREYKOV,
MD, PhD, DSc, Professor, Head Department of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology, Medical Academy of Postgraduate Education, (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)

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

G. A. SOFRONOV,
MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Director Research Iinstitute 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 Iinstitute 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)

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

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

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)

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)

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

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

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

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

G. A. GORODNIK,
DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Critical Care Medicine, M. Gorky Donetsk National Medical University; Head, Department of Neurosurgical Intensive Care, Donetsk Territorial Medical Association

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

A. I. GRITSAN,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

V. T. DOLGIH,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of pathological physiology with the clinical course of pathophysiology, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)

M. N. ZAMYATIN,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

I. B. ZABOLOTSKIH,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

V. B. KOSHELEV,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University (Moscow, Russia)

G. A. LIVANOV,
MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist, I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medical Care (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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)

А. М. ХАДЖИБАЕВ,
д. м. н., профессор, Генеральный директор Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи министерства здравоохранения Республики Узбекистан

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

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

G. SILVAY,
MD, Professor, Department of Anesthesiology, Mount Sinai School of Medicine, (New York, USA)

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)

A. M. KHADJIBAEV,
MD, Professor, Director General, Republician Research Center of Emergency Medicine, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

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

Технический секретарь *Н. В. Голубева*

Technical Secretary: *N. V. Golubeva*

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

Адрес редакции:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел./факс: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;
+7-495-694-27-08; +7-495-694-65-05
E-mail: journal_or@mail.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),
  Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ)
  Index Copernicus International PLC,
  Каталог периодических изданий Ульрих,
  Реферативный журнал ВИНИТИ (ВИНИТИ РАН),
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,394
- публикует рукописи бесплатно

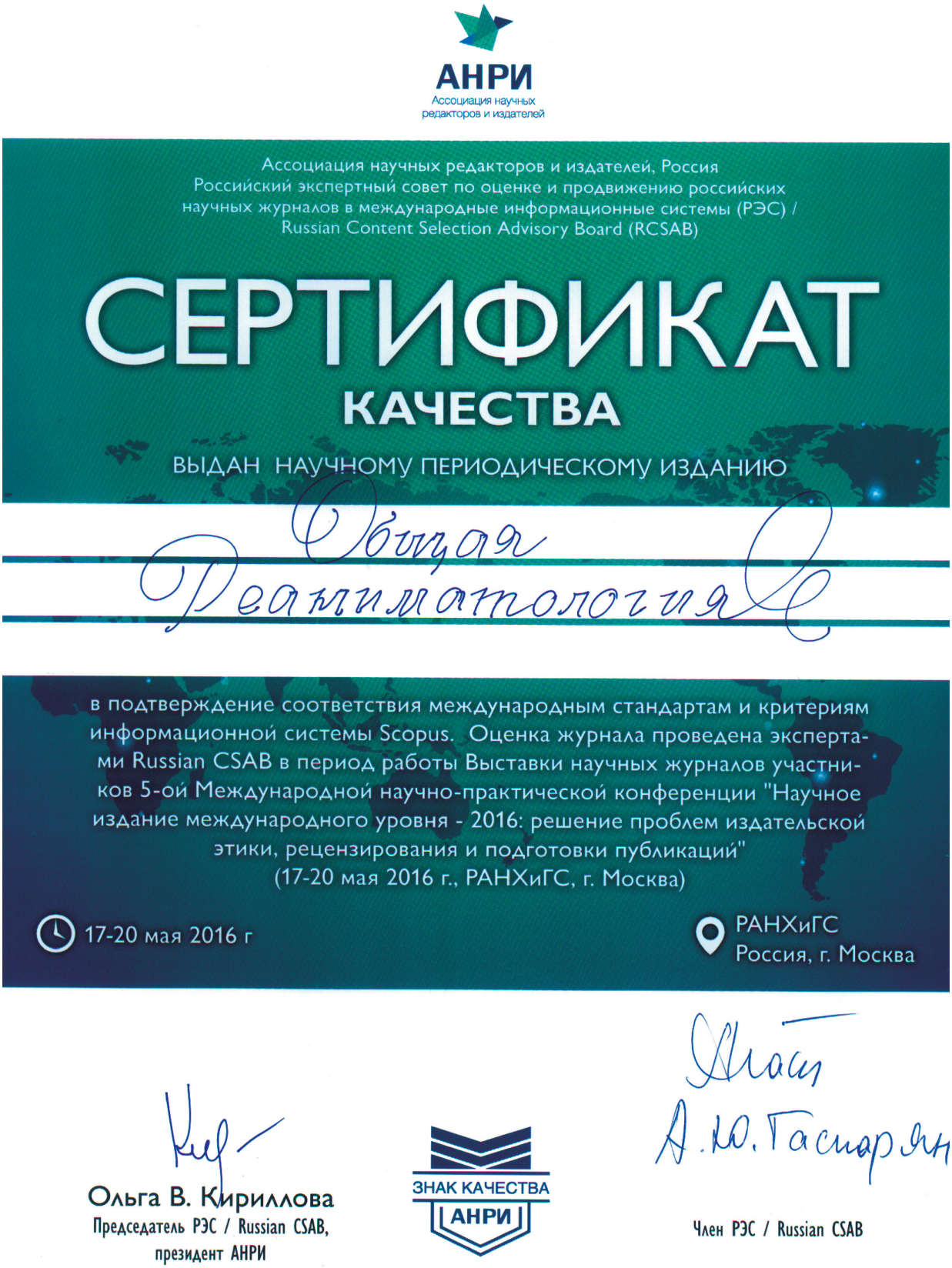
The founder and publisher of the journal «Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)
© «Emergency Medicine» Fund

Editorial Office address
25 Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031.
Tel./fax: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;
+7-495-694-27-08; +7-495-694-65-05
E-mail: journal_or@mail.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 corporative 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),
  Russian Science Citation Index (RSCI)
  Index Copernicus International PLC,
  Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal,
  Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS),
- **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


АНРИ
Ассоциация научных редакторов и издателей
Ассоциация научных редакторов и издателей, Россия
Российский экспертный совет по оценке и продвижению российских научных журналов в международные информационные системы (РЭС) / Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)
СЕРТИФИКАТ
КАЧЕСТВА
ВЫДАН НАУЧНОМУ ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ИЗДАНИЮ
Общая Реаниматология
в подтверждение соответствия международным стандартам и критериям информационной системы Scopus. Оценка журнала проведена экспертами Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участников 5-ой Международной научно-практической конференции "Научное издание международного уровня - 2016: решение проблем издательской этики, рецензирования и подготовки публикаций"
(17-20 мая 2016 г., РАНХиГС, г. Москва)
17-20 мая 2016 г
РАНХиГС
Россия, г. Москва
Ольга В. Кириллова
Председатель РЭС / Russian CSAB,
президент АНРИ
ЗНАК КАЧЕСТВА
АНРИ
А.Ю. Гаспарян
Член РЭС / Russian CSAB

ELSEVIER
Scopus
ASEP
Association of Science Editors and Publishers
Elsevier, The Netherlands
Scopus Content Selection Advisory Board (CSAB)
Association of Science Editors and Publishers, Russia
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)
CERTIFICATE
OF ATTENDANCE
GIVEN OUT TO SCIENTIFIC PERIODICAL
Общая реаниматология
to confirm the attendance and presentation to the joint Scopus CSAB and Russian RCAB meeting.
At this meeting, compliance with international standards and selection criteria of the Scopus database, were discussed by experts of Scopus CSAB and Russian RCAB. This meeting took place during the 5th International Scientific and Practical Conference «World-Class Scientific Publication - 2016: Publishing Ethics, Peer-Review and Content Preparation»
(May 17, 2016 – May 20, 2016)
May 17-20, 2016
RANEPA
Moscow, Russia
Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair
ЗНАК КАЧЕСТВА
АНРИ
Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мязин А. Е., Чумаченко А. Г., Кузовлев А. Н., Голубев А. М., Мороз В. В., Гапонов А. М., Тутельян А. В., Голубев М. А., Писарев В. М. . 8
Генетические варианты интронной области гена аквапорина *AQP5* при септическом шоке

Козлов И. А., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Уфимцева И. Ю., Саликов А. В., Карпун Н. А. 24
Биомаркер NT-proBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Шмаков А. Н., Елизарьева Н. Л., Касымов А. В. 34
Влияние заболевания на расход энергии у новорожденных

ТРАВМА

Тиляков А. Б., Магрупов Б. А.,Уразметова М. Д., Каримов Б. Р., Убайдуллаев Б. С., Шарипова В. Х. 41
Экспериментальное изучение процесса регенерации хрящевой ткани после трансплантации аллофибробластов

ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Лихванцев В. В., Убасев Ю. В., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Сунгуров В. А., Ломиворотов В. В., Марченко Д. Н. 48
Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Конарева Т. И., Байкова Е. Е., Малышев Ю. П. 62
Упреждающая комплексная гормонотерапия при подготовке потенциальных доноров органов

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Колесников С. В., Борисов А. С., Ломиворотов В. В. 71
Продленная «бескальциевая» гемодиафильтрация у кардиохирургического больного с острым повреждением почек

Ибадов Р. А., Абралов Х. К., Назырова Л. А., Арифжанов А. Ш., Стрижков Н. А., Жуламанова Д. И., Ибрагимов С. Х. 78
Лечение гиперволемии малого круга после операции Растелли у больной с тетрадой Фалло и атрезией легочной артерии

ЮБИЛЕЙ 84
Члену-корреспонденту РАН, профессору М. Ш. Хубутия 70 лет

CONTENTS

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Myazin A. E., Chumachenko A. G., Kuzovlev A. N., Golubev A. M., Moroz V. V., Gaponov A. M., Tutelian A. V., Golubev M. A., Pisarev V. M. 8
Genetic Variants of Intron Region of Aquaporin *AQP5* Gene and Development of Pulmonary Edema in Lung Infection, Complicated by Septic Shock

Kozlov I. A., Tiyurin I. N., Avdeykin S. N , Ufimtseva I. Y , Salikov A. V.,Karpun N. A. 24
Biomarker NT-proBNP in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia

CRITICAL STATES IN NEWBORNS

Shmakov A. N., Elizar'eva N. L., Kasymov V. A., 34
Relations of Nosological Factors and Energy Expenditure In Newborns

INJURY

Tilyakov A. B., Magrupov B. A., Urazmetova M. D., Karimov B. R., Ubaydullaev B. S.,Sharipova V. Kh. 41
Regeneration of Cartilaginous Tissue after Transplantation of Allofibroblasts (an Experimental Study)

PROBLEMS OF ANESTHESIOLOGY

Likhvantsev V. V., Ubasev Yu. V., Skripkin Yu. V., Zabelina T. S., Sungurov V. A., Lomivorotov V. V., Marchenko D. N. 48
Preoperative Prevention of Heart Failure in Noncardiac Surgery

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

Konareva T. I., Baykova E. E., Malyshev U. P. 62
Proactive Complex Hormone Therapy in the Clinical Guideline for the Management of Potential Donors Organs

CLINICAL OBSERVATION

Kolesnikov S. V., Borisov A. S., Lomivorotov V. V. 71
Treatment of Citrate Accumulation Using Continuous «Calcium-Free» Hemodiafiltration in a Patient with Acute Kidney Injury Undergoing Cardiac Surgery

Ibadov R. A., Abralov H. K., Nazirova L. A., Julamanova D. I., Arifjanov A. Sh., Strijkov N. A., Ibragimov S. Kh. 78
Intensive Care of Hypervolemia of Lesser Circulation after Rastelli Procedure Carried out for the Patient with Tetralogy of Fallout and a Pulmonary Atresia

ANNIVERSARY 84
Corr. Member of RAS. Professor M. Sh. Hubutiya is 70 (in RU)

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНТРОННОЙ ОБЛАСТИ ГЕНА АКВАПОРИНА *AQP5* И РАЗВИТИЕ ОТЕКА ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

А. Е. Мязин[1,2], А. Г. Чумаченко[1,3], А. Н. Кузовлев[1], А. М. Голубев[1], В. В. Мороз[1], А. М. Гапонов[1,2], А. В. Тутельян[2,3], М. А. Голубев[4], В. М. Писарев[1,2,3,5]

[1] НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
[2] Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1
[3] Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
[4] ООО «Корпорация «Медицинские электронные данные»,
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4
[5] Университет штата Небраска, медицинский центр, отделение хирургии,
США, штат Небраска, Омаха

Genetic Variants of Intron Region of Aquaporin *AQP5* Gene and Development of Pulmonary Edema in Lung Infection Complicated by Septic Shock

A. E. Myazin[1,2], A. G. Chumachenko[1,3], A .N. Kuzovlev[1], A. M. Golubev[1], V.V. Moroz[1], A. M. Gaponov[1,2], A.V. Tutelian[2,3], M. A. Golubev[4], V. M. Pisarev[1,2,3,5]

[1] V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia
[2] D. Rogachev Federal scientific clinical centre of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1, Samora Mashela Str., GSP-7, Moscow 117997, Russia
[3] Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor,
3a, Novogireevskaya Str., Moscow 111123, Russia
[4] «Corporation «Medical electronic data», Ltd.,
4, Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia
[5] Department of Surgery, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA

Цель исследования. Определить значение генетических вариантов сайта однонуклеотидного полиморфизма rs3736309 интрона 3 гена аквапорина-5 (*AQP5*) в течении критических состояний у больных с документированной инфекцией легких.

Материалы и методы. Обследована группа больных реанимационных отделений при развитии критических состояний (n=86, возраст — от 27 до 82 лет, средний возраст — 53,20±14,34 года). В выборке преобладали больные со злокачественными новообразованиями (15%), перитонитом (16%) и панкреонекрозом (37%). У 55% больных развилась нозокомиальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — у 54% больных, септический шок — у 48% больных и у 33% ОРДС сочетался с септическим шоком. В лаважной жидкости всех больных были выявлены бактерии *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii* изолированно или в ассоциации, в т.ч. с *Proteus mirabilis.* Генотипирование ДНК проводили с использованием тетра-праймерной полимеразной цепной реакции. Статистическую обработку осуществляли при помощи программы GraphPad InStat (GraphPad, USA).

Результаты. Распределение частот генотипов AA, GA и GG *AQP5* rs3736309) среди всей выборки подчинялось закону Харди-Вайнберга (p=0,923) и соответствовало данным исследований условно-здоровых индивидуумов в европеоидной популяции (p>0,05). Показано, что в подгруппе больных с септическим шоком генотипа *AQP5* AA (rs3736309), начиная уже с 1-го дня обследования, были выявлены более низкие значения

Адрес для корреспонденции:

Владимир Писарев
E-mail: vpisarev@gmail.com

Correspondence to:

Mr. Vladimir Pisarev
E-mail: vpisarev@gmail.com

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

ИВСВЛ по сравнению с больными генотипов GG и GA с септическим шоком, несмотря на одинаковые подходы к лечению критического состояния. Различия между генетически разными подгруппами больных с септическим шоком сохранялись на протяжении всего срока обследования (p<0,05, дни 1, 3, 5 и 7). Генетический вариант G+ *AQP5* (rs3736309), таким образом, являлся неблагоприятным фактором, способствующим развитию отека легких, устойчивого к лечению (соотношение шансов, OR=6,75; p=0,032). Только в подгруппе больных с септическим шоком генотипа G+ (но не во всей группе больных или в подгруппе больных без септического шока с тем же генотипом) было отмечен значительно более высокий уровень сурфактантного белка SP-D в плазме по сравнению с больными генотипа *AQP5* AA аналогичной подгруппы (p<0,05).

Заключение. При септическом шоке наличие гомозиготного варианта аллеля A (AA) сайта полиморфизма гена *AQP5* rs3736309 является благоприятным фактором при развитии отека легких. Наличие аллеля G *AQP5* rs3736309 является фактором риска большей выраженности отека легких и его устойчивости к лечению.

Ключевые слова: *SNP; полиморфизм AQP5; аквапорины; полиморфизм генов; отек легких; септический шок*

Purpose of the study. Determine the value of genetic variants of a single nucleotide polymorphic site rs3736309 of intron 3 of aquaporin-5 (*AQP5*) gene in the course of critical illness in patients with documented pulmonary infection. Materials and methods. Patients with critical illness admitted to the intensive care units were examined during the course of treatment (n=86, age 27 to 82 years, mean age 53.20±14.34 years). Main diagnosis included malignancies (15%), peritonitis (16%) and necrotizing pancreatitis (37%). Patients developed nosocomial pneumonia (55%), acute respiratory distress syndrome (ARDS) (54%), septic shock (48%), ARDS combined with septic shock (33%). Bacterial species of *Pseudomonas aeruginosa , Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii,* and/or *Proteus mirabilis* alone or in association were revealed in lavage fluid. DNA genotyping DNA was carried out using tetra-primer polymerase chain reaction (PCR). Statistical processing was performed using GraphPad InStat program (GraphPad, USA).

Results. The distribution of frequencies of genotypes AA, GA and GG (*AQP5*, rs3736309) in cohort of patients corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium (P=0.923) and was similar to frequencies of same alleles determined in a conditionally healthy Caucasian individuals (literature data) (P>0.05). In a subgroup of patients with septic shock and *AQP5* AA (rs3736309) genotype the lower EVLWI values were found compared to patients with genotypes GG and GA with septic shock in spite of the same approach to treatment. The differences between genetically different subgroups of patients with septic shock were maintained throughout the life of the survey (P<0.05, days 1, 3, 5 and 7). Genetic variant *AQP5* G+ (rs3736309) contributed to the development of pulmonary edema resistant to treatment (odds ratio, OR = 6,75; P=0.032). Only the subgroup of patients with septic shock and genotype G + (but not all patients or the subgroup of patients without septic shock of the same genotype) were characterized by significantly elevated levels of surfactant protein SP-D in plasma compared to patients of genotype *AQP5* AA with septic shock (P<0.05).

Conclusion. In septic shock, the presence of homozygous variant allele A (AA) of *AQP5* rs3736309 is a favorable factor for patients developing the pulmonary edema. The presence of allele *AQP5* G (rs3736309) is a risk factor for developing severe pulmonary edema and unfavorable prognosis in spite of treatment.

Key words: *SNP polymorphism; AQP5; aquaporins; gene polymorphism; pulmonary edema; septic shock*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

Введение

Генетический полиморфизм является одним важных из источников поиска потенциальных биомаркеров прогнозировании течения и исхода критических состояний (КС). Для сайтов однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) некоторых генов (гены цитохромов, врожденного иммунитета и др.) показана ассоциация с развитием и течением КС [1—4]. Однако далеко не все из исследованных потенциальных маркеров имеют очевидное патогенетическое значение для развития КС, что ограничивает их использование для познания механизмов развития КС. Одним из перспективных аллельных полиморфизмов, которые могут иметь отношение к патогенезу разных КС, является малоизученный ге-

Introduction

Genetic polymorphism is a valuable source of potential biomarkers predicting the course and outcomes of critical illness (CI). Sites of single nucleotide substitutions (single nucleotide polymorphism, SNP) of various genes (genes of cytochrome P450s, innate immunity, and others) have been shown to be associated with the development and course of the CI [1—4]. However, not all potential biomarkers studied so far evidently relate to CI pathogenesis that limit their use for clarifying the genetic base of heterogeneity of CI development. One of promising allelic polymorphisms, which potentially pathogenetically contribute to various CI development, is understudied polymorphism of *AQP5*. The product(s) of *AQP5* gene has been demonstrated to

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

нетический полиморфизм *AQP5*. Показано, что продукт(ы) *AQP5* имеет патогенетическое значение для ряда тяжелых заболеваний и состояний.

Продукт гена *AQP5* принадлежит к семейству аквапоринов (AQPs) — мембранных белков, ответственных за избирательный трансмембранный транспорт воды. Эксперименты на лабораторных животных и клетках *in vitro* выявили функциональную значимость аквапоринов в регуляции объема клеток и клеточной миграции [5, 6]. Снижение экспрессии *AQP5* у мышей ассоциировалось с воспалительными реакциями в легких [7]. Показано что аквапорины играют значительную роль в развитии отека легких у экспериментальных животных и отека мозга у человека [8, 9]. Клинические исследования в китайской популяции выявили, что носители генотипа +2254 A *AQP5* (rs3736309) обладали большим риском неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по сравнению с больными других вариантных генотипов *AQP5* (GG и AG) [10]. Для другого SNP, 1364A/C (сайт промоторной области *AQP5*), показана ассоциация генотипа AA с повышением выживаемости при тяжелом сепсисе [11]. Однако значение полиморфных вариантов *AQP5* в развитии и течении отека легких при документированной тяжелой инфекции легких не исследовалось.

Поэтому целью нашего исследования явилось определение прогностической значимости вариантных генотипов SNP +2254 A>G гена аквапорина-5 (интрон 3 *AQP5*, rs3736309) в отношении развития отека легких у больных с сепсисом.

Материал и методы

Клинико-лабораторные исследования. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и регуляторными рекомендациями НИИ общей реаниматологии им. В. И. Неговского. Больные были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 23 до 82 лет; больные, перенесшие хирургическое вмешательство, находившиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более двух суток и с признаками инфекции в легких, доказанной бактериологическим исследованием бронхальвеолярного содержимого.

Критерии исключения: тяжесть состояния по APACHE II>26 баллов; травма; наличие беременности; тяжелый иммунодефицит; противопоказания к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение магистральных артерий, гипокоагуляция (значения АЧТВ и МНО, превышающие нормальные значения в 2 раза), тромбоцитопения менее 50×10^9/л); недостаточность левого желудочка (по клиническим данным и оценке показателей объемной преднагрузки); одновременное участие в других клинических исследованиях.

Была обследована группа больных (мужчины и женщины, *n*=86) в возрасте от 27 до 82 лет (средний возpathogenetically contribute to development of a number of serious diseases and conditions.

Product of *AQP5* gene belongs to a family of aquaporins (AQPs), membrane proteins, responsible for the selective transmembrane transport of water. Experiments in laboratory animals and cells have identified the in vitro functional significance of aquaporin regulation of cell volume and cell migration [5, 6]. Reduced *AQP5* expression in mice was associated with inflammatory reactions in the lungs [7]. It was shown that aquaporins significantly contributed to the development of pulmonary edema in experimental animals and human brain edema [8, 9]. Clinical studies in Chinese population revealed that carriers of genotype +2254 A *AQP5* (rs3736309) had a greater risk of unfavorable course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared to patients of other genotype variants of *AQP5*, GG and AG [10]. For another SNP, 1364A/C (promoter region within the *AQP5* locus), the AA genotype was associated with improved survival in severe sepsis [11]. However, the value of polymorphic variants *AQP5* in the development and progression of pulmonary edema in severe lung infection has not been studied so far.

Therefore, the aim of our study was to determine the prognostic significance of variant genotypes SNP +2254 A> G of aquaporin-5 gene (intron 3 *AQP5*, rs3736309) in patients with documented bacterial infection of the lungs, with a focus on pulmonary edema development in sepsis patients.

Materials and Methods

Clinical and laboratory studies. The study was approved by the local Ethics Committee and conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and regulatory recommendations of V. A. Negovsky Institute of General Reanimatology. Patients were included in the study according to the inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria were: age between 23 and 82 years; patients who undergone surgery, patients on mechanical ventilation (MV) for more than two days, with symptoms of infection in the lungs proven by bacteriological examination of broncho-alveolar lavage content.

Exclusion criteria: severity of the condition by APACHE II> 26 points; trauma; pregnancy; severe immunodeficiency; contraindication to the femoral artery catheterization (severe atherosclerotic lesion of major arteries, hypocoagulation (APTT values and INR greater than normal values in 2 times), thrombocytopenia less than 50×10^9/L; failure of the left ventricle according to the clinical data and evaluation of a volumetric preload; simultaneous participation in other clinical trials.

Patients included male and female, *n*=86, aged 27 to 82 years (mean age 53.20±14.34 years) who underwent surgery, with bacteriologically proven infection in the lungs (Table 1). Patients were investigated for the development of septic shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), nosocomial pneumonia, pulmonary

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

раст 53,20±14,34 года), перенесших хирургическое вмешательство, с бактериологически доказанным инфекционным процессом в легких (табл. 1). У больных выявляли развитие септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и нозокомиальной пневмонии, отека легких. Больных подразделяли на группы в зависимости от категории критического состояния. Внутри каждой группы или всех больных подразделяли на подгруппы в соответствии с генотипами AA или GA + GG *AQP5* rs3736309. Диагностика септического шока осуществлялась ретроспективно в соответствии с критериями the Surviving Sepsis Campaign 2012 [12]. Развитие и тяжесть ОРДС оценивали в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ Общей реаниматологии им. В.А. Неговского [13—15]. Параметры центральной гемодинамики, индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК) и индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) измерялись по методике транспульмональной термодилюции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Германия), интегрированного в монитор Philips IntelliVue серии CMS2001 (Philips Medizin Systeme, Германия). Рентгенография органов грудной клетки выполнялась портативным рентгеновским аппаратом Siemens Polymobil 10 (Siemens, Германия), КТ — на аппарате Somatom Sensation 16 (Siemens, Германия).

Больных, устойчивых к лечению отека легких, характеризовали по динамике ИВСВЛ в течение недели:

1. Отрицательная динамика: увеличение значения ИВСВЛ более, чем на 2 мл/кг за семь суток, несмотря на проводимое лечение;
2. Без существенной динамики: отсутствие снижения ИВСВЛ до уровня менее 10 мл/кг в течение семи суток, несмотря на проводимое лечении;
3. Без существенной динамики: в группе больных с наиболее выраженным отеком легких (начальный уровень 10 мл/кг и более) отсутствовало снижение значений ИВСВЛ на 2 мл/кг и более на 7-е сутки лечения [16, 17].

Устойчивыми к лечению (неблагоприятный прогноз развития отека легких) признавали больных, относящихся к одной из трех перечисленных категорий.

Тяжесть состояния больных, степень повреждения легких, развитие нозокомиальной пневмонии, воспалительных процессов оценивали по соответствующим шкалам (APACHE II, Murray, CPIS) согласно рекомендованным критериям [14—16]. Диагностика нозокомиальной пневмонии проводилась с использованием Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [17].

У всех больных, включенных в исследование, в день включения в исследование, а так же на 5 и 7 сутки лечения производился забор бронхоальвеолярного содержимого (лаважа) и венозной крови для микробиологического исследования. Взятие материала осуществляли в соответствии с правилами забора, хранения, транспортировки и работы с микробиологическими образцами (Приказ №535 МЗ СССР, 1985 г.) Для доставки потенциально инфекционного материала в лабораторию использовали транспортные среды «MEUS S.r.l.» (Piove di Sacco, Италия). Бактериологическое исследование включало в себя микроскопию препарата, окрашенного по Граму, оценку роста культур и идентификацию возбудителя.

edema, and divided into groups depending on the category of the critical illness. All patients and groups were subdivided into subgroups according to genotype AA or GA+GG *AQP5* rs3736309. Diagnosis of septic shock was performed retrospectively in accordance with the criteria of the Surviving Sepsis Campaign 2012 [12]. The development and severity of ARDS were evaluated in accordance with the methodological recommendations developed in the V.A. Negovsky Institute of General Reanimatology [13-15]. The parameters of central hemodynamics, intrathoracic blood volume index (ITBVI) and pulmonary extravascular water index (EVLWI) were measured by transpulmonary thermodilution using module invasive monitoring M1012A # C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems DMC GmbH, Germany), integrated into Philips IntelliVue monitor series CMS2001 (Philips Medicine Systems DMC GmbH, Germany). Chest X-ray was performed by a portable X-ray machine Siemens Polymobil 10 (Siemens, Germany), computer tomography (CT) was performed with the aid of Somatom Sensation 16 (Siemens, Germany).

Patients with no or limited efficacy (resistant to treaqtment) of the treatment of pulmonary edema were characterized by the dynamics of EVLWI during the week:

1. Negative dynamics: increasing the value of EVLWI more than 2 mL / kg after seven days of treatment;
2. No significant dynamics: EVLWI showed no reduction less than 10 mL / kg following seven days of treatment;
3. No significant dynamics in a group of patients with the most severe pulmonary edema (initial level of 10 ml/kg and more): no reduction in EVLWI values for 2 ml/kg or more on day 7 of treatment [16, 17].

Patients belonged to one of three above categories were considered as those resistant to treatment (with poor prognosis of lung edema dynamics) .

The severity of the disease, degree of lung injury, development of nosocomial pneumonia, inflammation were assessed by the relevant scales (APACHE II, Murray, CPIS) according to the recommended criteria [14-16]. Diagnosis of nosocomial pneumonia was conducted using the Russian National Guidelines «Nosocomial pneumonia in adults» [17].

All patients included in the study, on the day of entry into the study, as well as on day 5 and 7 of treatment were investigated for infection using bacterial investigation of broncho-alveolar lavage (BAL) and venous blood. Harvesting the material was carried out in accordance to the rules of sampling, storage, transportation and working with microbiological samples (Order №535 of the USSR Ministry of Health, 1985). For the delivery of potentially infectious material in the laboratory the transport media «MEUS S.r.l.» (Piove di Sacco, Italy) was used. Bacteriological examination included evaluation of microscopy preparations stained by Gram, estimating growth of bacteria in specific media followed by the pathogen identification.

Treatment of patients in each group was carried out using standardized methods of complex causal, pathogenetic and symptomatic intensive treatment accompanied by dynamic monitoring. Complex methods include antibiotics, infusion of inotropic and vasopressor drugs (noradrenaline), as well as methods of infusion (crystalloid solutions), transfusion (packed red blood cells, fresh frozen

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

Лечение больных каждой группы осуществляли с помощью стандартизированных методов комплексной этиотропной, патогенетической и симптоматической интенсивной терапии с сопутствующим динамическим мониторингом. Комплекс методов включал антибиотикотерапию, инфузию инотропных и вазопрессорных препаратов (норадреналин), а также методы инфузионной (кристаллоидные растворы), трансфузионной (эритроцитная масса, свежезамороженная плазма, альбумин), антисекреторной (блокаторы протонной помпы, сандостатин), седативной и анальгетической (гипнотики, опиоиды, нестероидные противоспалительные препараты, парацетамол, эпидуральное обезболивание), антикоагулянтной терапии. Больные получали парентеральное и энтеральное питание с добавлением комплексов витаминов и микроэлементов. Всем больным осуществляли респираторную поддержку в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. Респираторная поддержка проводилась на аппаратах Engstrom Carestation (GE Healthcare, США) в режиме SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation с контролем по давлению), синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляцией.

Для исследования содержания сурфактатного белка SP-D производился забор 8 мл венозной крови в пробирки с ЭДТА на 1, 3, 5 и 7 сутки. Кровь центрифугировали в течение 10 мин. со скоростью 2000 об/мин. Плазму крови в количестве 3-4 мл отделяли и замораживали в отдельных пробирках без консерванта при температуре -200С. Измерение содержания в образцах плазмы проводилось сотрудником, не владеющим информацией о больных, включенных в исследование. Содержание белка определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора специфичного для SP-D (BioVendor, США) [18].

Генотипирование. ДНК для генотипирования выделяли из цельной венозной крови с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции (ООО «Лаборатория Изоген»). Информация о полиморфизме и распределений частот генотипов в европейской популяции SNP +2254 A>G взята из публично доступной базы данных сайта NCBI [19]. На основании этой информации были синтезированы и использовались для амплификации следующие праймеры:

1. Прямой внешний (F_1) — 5'-ATTCATTCAGCCTTCACTCAGA-3',
2. Обратный внешний (R_1) — 5'-ATGTCTCTGCTCCCATGTCA-3',
3. Прямой внутренний (F_2) — 5'-GCAGATAAAAGATCACTGCCCTC-3',
4. Обратный внутренний (R_2) — 5'-CTGCTGGAATGTCAGCTTCTTA-3'.

Генотипирование ДНК осуществлялось методом тетра-праймерной ПЦР с использованием программируемого термостата C1000 Touch™ (BioRad, США) [20—22]. Программа амплификации состояла из 32 циклов: Тд — 95°С, 30 сек, $Тм_1$ — 64,5°С, 30 сек (16 циклов), $Тм_2$ — 64,2°С (16 циклов), Тс — 72°С с последующей пролонгацией при 72°С, 7 мин. Продукты амплификации разделялись электрофоретически с последующей визуализацией результатов в проходящем УФ-свете (рис. 1).

Статистическая обработка данных. Распределение частот аллелей проверяли на соответствие закону

plasma, albumin), and antisecretory (blockers, proton pump, Sandostatin) drugs, sedative and analgesic drugs (hypnotics, opioids , non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, epidural anesthesia), anticoagulants. The patients received parenteral and enteral nutrition supplemented with a complex of vitamins and microelements. All patients were receiving the respiratory support in accordance with the concept of safe ventilation. Respiratory support was carried out on devices Engstrom Carestation (GE Healthcare, USA) in the SIMV mode, the control pressure (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), synchronized intermittent mandatory ventilation.

To determine the surfactant protein SP-D in blood, the eight-milliliter specimens of venous blood were harvested into tubes with EDTA on days 1, 3, 5 and 7 following admittance to the ICU. The blood was centrifuged for 10 min at 2000 rpm and blood plasma in an amount of 3.4 ml was separated and frozen in separate tubes without preservative at -20 oC. Measurement of plasma samples was conducted by an indepenent technician with no knowledge on the particular patients. Concentration of SP-D was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a kit specific for SP-D (BioVendor, USA) [18].

Genotyping. DNA for genotyping was isolated from venous whole blood using Diatom DNA Prep 200 kit (Isogene,Moscow, Russia) according to manufacturer's protocol. Control data on polymorphism and genotype frequency distributions in European population (SNP +2254 A> G) were taken from publicly available NSBI database [19]. Following primers were synthesized to run tetraprimer set:

1. Forward external (F_1) — 5'-ATTCATTCAGCCTTCACTCAGA-3'
2. Reverse external (R_1) — 5'-ATGTCTCTGCTCCCATGTCA-3'
3. Forward internal (F_2) — 5'-GCAGATAAAAGATCACTGCCCTC-3'
4. Reverse internal (R_2) — 5'-CTGCTGGAATGTCAGCTTCTTA-3'.

Tetra-primer PCR was run using C1000 Touch™ cycler (BioRad, USA) [20—22]. Amplification program consisted of 32 cycles Td — 95°S, 30 seconds, Tm_1 — 64,5°S, 30 seconds (16 cycles), Tm_2 — 64,2°S (16 cycles), Ts — 72°C with subsequent prolongation at 72°C, 7 min. The products of amplification were separated by electrophoresis followed by visualization of the results in transmitted UV light (Fig. 1).

Statistical data processing. Allele frequency distribution was tested for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium using the χ^2 test. The study was based on a comparison of the frequency of homozygotes with other genotypes in groups of patients. Statistical processing was performed using the program GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). The degree of association of genotypes and critical conditions were characterized by the indicator odds ratio (OR, odds ratio), sensitivity and specificity of the method. Kolmogorov-Smirnov method was employed to determine the character of distribution of variables to select adequate statistics. For binary indicators, the Fisher's exact test was employed, whereas for quantitative indicators Mann-Whitney test was used. Differences between groups or subgroups were considered significant at $P<0.05$.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

Харди-Вайнберга с помощью теста χ^2. Исследование строилось на сравнении частот гомозигот с остальными генотипами в группах больных. Статистическую обработку осуществляли при помощи программы GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Степень ассоциации генотипов и критических состояний характеризовали с помощью показателя соотношения шансов (OR, odds ratio), чувствительности и специфичности метода. Для бинарных показателей применяли точный критерий Фишера, для количественных показателей — критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Генотипирование. Были проанализированы образцы ДНК от 86 больных. Распределение частот в группе генотипированных больных (табл. 1) составило (в скобках — число больных): АА — 71% (61), AG — 27% (23) и GG — 2% (2), что соответствовало закону Харди-Вайнберга (χ^2=0,009, p=0,923) для всей группы; для подгрупп: с ОРДС — χ^2=0,984, p=0,321; с септическим шоком — χ^2=1, 065, p=0,302; с ОРДС и септическим шоком — χ^2=1,589, p=0,208. Распределение генотипов для всей группы (n=86, P=0,923) и подгрупп больных с септическим шоком (n=45, P=0,876) и без с септического шока (n=41, P=0,974), соответствовало результатам популяционных исследований частот встречаемости генотипов для данного SNP [19].

Нозологическая характеристика группы. В общей выборке преобладали больные с инфекционными осложнениями онкологических заболеваний, панкреонекрозом и перитонитом. У 55 % больных была диагностирована нозокомиальная пневмония, ОРДС — у 54% больных и септический шок — у 48 %. Отличий в нозологической структуре когорты больных, разделенных на группы по генотипам АА и GG+GA *AQP5* не обнаружено (табл. 2).

В образцах бронхоальвеолярной жидкости больных были обнаружены грамотрицательные бактерии — потенциальные возбудители нозокомиальной пневмонии и других инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [23]. В таблице 3 представлен видовой состав выделенных бактерий и распределение их среди больных различных генотипов. Достоверных различий по составу выделенных возбудителей между группа-

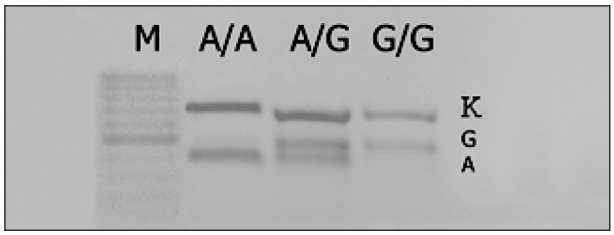


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации, выявляющая все варианты генотипа *AQP5*.
Fig. 1. Electropherogram of amplification products to determine genetic variants of the *AQP5*.
Note: K — amplification control, 370 bp.; G — G allele, 232 bp; A — allele A, 178 bp; M — DNA ladder.
Примечание: K — контроль амплификации, 370 п.н.; G — аллель G, 232 п.н., A — аллель A, 178 п.н., M — маркер длины фрагментов ДНК.

Results and Discussion

Genotyping. 86 patients were genotyped for *AQP5* polymorphism. Allocation of frequencies in a cohort of genotyped patients (Table 1) was as follows (n — number of patients): AA — 71% (n=61), AG — 27% (n=23) and the GG — 2% (n=2), which corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium (χ^2=0.009, P=0.923); for subgroups with ARDS: χ^2=0.984, P=0.321; with septic shock: χ^2=1, 065, P=0.302; with ARDS and septic shock: χ^2=1.589, P=0.208. The distribution of genotypes were as follows: for the entire group (n=86, P=0.923) and sub-groups of patients with septic shock (n=45, P=0.876); with no septic shock (n=41, P=0.974) that consistent with the results of population studies in which the genotype frequencies for the SNP were estimated [19].

Nosological characteristics of groups. Infectious complications of cancer, pancreatic necrosis and peritonitis were dominated in the whole group of patients. In 55% of patients nosocomial pneumonia was diagnosed, acute respiratory distress syndrome was found in 54% of patients, septic shock was diagnosed in 48% of patients. Differences diagnosis or complication in group of patients subdivided into groups depending on genotypes AA and GG + GA of *AQP5* were not detected (Table 2).

Gram-negative bacteria, potential pathogens of nosocomial pneumonia [23] and other infections associated with healthcare, were detected in all BAL

Таблица 1. Распределение генотипов *AQP5* rs3736309 в обследованной выборке больных.
Table 1. Distribution of *AQP5* rs3736309 genotypes in critically ill patients.

Genotypes *AQP5* rs3736309	The number of patients of different genotypes AQP5 rs3736309, *n* (%)		
	Whole group	No septic shock	Septic shock
+2254 AA	61 (70.93)	31 (68.89)	30 (73.17)
+2254 GG	2 (2.33)	2 (4.44)	0 (0)
+2254 AG	23 (26.74)	12 (26.67)	11 (26.83%)

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: number of patients (n) — число больных; different — различные; genotype(s)— генотип(ы); whole group — вся группа; no septic shock — септического шока не было; septic shock — септический шок.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

Таблица 2. Характеристика тяжелых состояний (диагноз и/или осложнение) больных разных генотипов *AQP5* с критическими состояниями.
Table 2. Characteristics of severe conditions (diagnosis and/or severe complication) in critically ill patients with different *AQP5* genotypes.

Diagnosis and/or complication	The number of patients of different genotypes *AQP5* rs3736309, *n* (%)	
	Genotype +2254 AA	Genotypes +2254 AG and +2254 GG
Pancreatonecrosis	10 (16)	3 (12)
Common purulent fibrinous peritonitis (post-surgery complication)	11 (18)	3 (12)
Empyema of pleura (parapneumonic)	3 (5)	1 (4)
Community-acquired pneumonia	4 (7)	2 (8)
Malignancies:	20 (33)	12 (48)
Colon Cancer	4 (6)	4 (16)
Stomach cancer	1 (2)	3 (12)
Cancer of the bile duct	3 (5)	1 (4)
Esophageal carcinoma	5 (8)	1 (4)
Bladder Cancer	5 (8)	—
Prostate cancer	—	2 (8)
Lung cancer	2 (3)	1 (4)
Suppuration of postoperative wound	2 (3)	—
Acute appendicitis	2 (3)	1 (4)
Hepatophyma	2 (3)	2 (8)
Abscess of soft tissues	2 (3)	—
Mediastinitis (after cardiac surgery)	2 (3)	—
Acute pyelonephritis	2 (3)	1 (4)
Acute adhesive obstruction of small bowel	2 (3)	2 (8)
Phlegmona of soft tissue	2 (3)	—
Post-surgery bleeding	2 (3)	—

Примечание. Diagnosis and/or complication — диагноз и/или осложнение; Pancreatonecrosis — панкреонекроз; Common purulent fibrinous peritonitis (post-surgery complication) — распространенный гнойно-фибринозный перитонит (как осложнение в послеоперационном периоде); Empyema of pleura (parapneumonic) — эмпиема плевры (парапневмоническая); Community-acquired pneumonia — внебольничная пневмония; Malignancies — злокачественные новообразования, Colon Cancer — рак кишечника; Stomach cancer — рак желудка; Cancer of the bile duct — Рак желчных протоков; Esophageal carcinoma — рак пищевода; Bladder Cancer — рак мочевого пузыря; Prostate cancer — рак предстательной железы; Lung cancer — рак легкого; Suppuration of postoperative wound — гнойное осложнение раны; Acute appendicitis — острый аппендицит; Hepatophyma — абсцесс печени; Abscess of soft tissues — абсцесс мягких тканей; Mediastinitis (after cardiac surgery) — медиастинит (после кадиохирургической операции); Acute pyelonephritis — острый пиелонефрит; Acute adhesive obstruction of small bowel — острая спаечная тонкокишечная непроходимость; Phlegmona of soft tissue — флегмона мягких тканей; Post-surgery bleeding — кровотечение (в послеоперационном периоде).

Таблица 3. Состав возбудителей внутрибольничной пневмонии среди больных различных генотипов *AQP5* rs3736309 (+2254A>G).
Table 3. Composition of nosocomial pneumonia pathogens in patients of different genotypes *AQP5* rs3736309 (+2254A> G).

Bacteria	All group, n	The number of patients of different genotypes *AQP5* rs3736309, n			
		Genotype +2254 AA		Genotypes +2254 AG and +2254 GG	
		Septic shock	No septic shock	Septic shock	No septic shock
Proteus mirabilis	33	12	14	2	5
Pseudomonas aeruginosa	57	23	17	6	9
Klebsiela spp.	37	15	12	2	8
Acinetobacter spp.	55	15	23	6	9
All patients	86	30	31	11	14

Примечание. Bacteria — бактерии.

ми больных разных генотипов *AQP5* не обнаружено (табл. 3).

Клинико-лабораторные показатели. В таблице 4 представлены клинические и лабораторные показатели групп больных (вся группа, больные с септическим шоком и без него) генотипа *AQP5* AA по сравнению с больными других генотипов (GG и AG). В изученной выборке нами не было обнаружено различий в летальности между группами больных с различными генотипами.

fluid samples of patients. Table 3 shows the species composition of the isolated bacteria and their distribution among patients with different genotypes. No significant differences in isolated pathogens between groups were found when compared patients of different *AQP5* genotypes (Table 3).

Clinical and laboratory parameters. Table 4 shows data on clinical and laboratory parameters of patients in groups of interest (whole group, patients with septic shock and without it): genotype AA

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

Таблица 4. Клинические показатели больных различных генотипов *AQP5*.
Table 4. Clinical scores of patients with different genotypes *AQP5*.

Indicators	Days	Quantitative values of the indicators of patients with different genotypes *AQP5*					
		+2254 AA			+2254 AG and +2254 GG		
		All group	No septic shock	Septic shock	All group	No septic shock	Septic shock
Number of patients, n	—	61	30	31	25	14	11
Average age, ±SD, years	—	51.80±14.37	52.26±14.62	51.33±14.34	56.64±13.13	56.29±14.10	57.09±12.44
Mortality, *n* (%)	—	24 (39)	8 (13)	16 (26)	9 (36)	4 (16)	5 (20)
ARDS, *n* (%)	—	31 (51)	13 (21)	18 (30)	15 (60)	5 (20)	10 (40)
Nosocomial pneumonia, *n*	—	33 (54)	14 (23)	19 (31)	14 (50)	7 (28)	7 (28)
APACHE II	—	14.39±4.60	14.71±5.41	14.46±3.53	13.27±3.82	14.41±3.82	13.40±4.00
SOFA	1	5.89±3.16	4.76±2.40	5.00±2.89	7.20±1.69	6.58±1.93	7.11±1.76
	3	5.93±2.61	5.04±2.16	5.17±2.33	7.00±1.70	6.08±1.51	6.89±1.77
	5	6.80±2.70	5.95±2.58	6.17±2.62	7.20±1.93	7.07±2.02	7.11±2.02
	7	7.60±2.52	6.50±2.79	7.17±2.62	7.20±1.93	6.67±1.97	7.11±2.02
Murray	1	1.65±1.10	2.24±0.77	2.40±0.71	2.59±0.84	2.31±0.94	2.56±0.88
	3	1.73±0.95	2.12±0.84	2.26±0.80	2.55±0.87	2.11±0.83	2.60±0.80
	5	1.91±0.84	2.22±0.82	2.31±0.75	2.65±0.86	2.22±0.82	2.65±0.86
	7	2.03±0.95	2.07±0.79	2.47±0.81	2.84±0.70	2.40±0.93	2.83±0.74
CPIS	1	7.20±3.53	7.10±3.61	7.17±3.95	8.36±2.77	7.09±3.80	8.80±2.49
	3	7.03±2.91	7.03±3.34	6.78±3.41	8.27±3.10	8.80±2.57	8.70±2.91
	5	6.80±3.03	6.53±3.40	6.44±3.40	8.18±3.46	8.44±3.56	8.70±3.16
	7	6.60±3.23	6.30±3.56	6.22±3.48	8.18±3.16	8.36±2.85	8.80±2.53
ITBWI[1], мл/м^2 (25—75 IQR)	1	770 (737—787)	777.5 (750—1027)	737 (702—777.5)	903.5 (750—1185)	780 (736.5—1235.25)	1027 (750—1131)
	3	776 (689—823)	775.5 (689—960)	799.5 (689—823)	960 (775—1326)	823 (746.5—1326)	960 (775—1275.5)
	5	810 (767—1351)	799 (760—1100)	788 (720—799)	788 (720—882)	812 (775—1404)	1100 (783—1357.25)
	7	772.5 (734—840)*	789 (759—998)**	759 (734—782.5)	899 (783—1119)*	899 (783—1119)**	998 (789—1177.5)

Note. Presents the average values and standard deviation (*M*±*SD*) or mediana1 indicating persenteley + 25—75 (25—75 IQR) — for ITBWI values. For clinical assessment scales presented averages in points. When comparing the groups of patients, marked (*) and (**) were found significant differences (* — *P*=0.024; ** — *P*=0.013, respectively, Mann-Whitney test).

Примечание. Quantitative values of the indicators — количественные значения показателей. Average age+SD, years — возрастной диапазон + стандартное отклонение, годы; Mortality — смертность; ARDS — ОРДС; Nosocomial pneumonia — нозокомиальная пневмония. Представлены средние значения показателей и стандартное отклонение (M+SD) или медианы[1] с указанием 25—75 персентелей (25—75 IQR) — для значений ИВГОК. Для шкал клинических оценок представлены средние значения в баллах. При сравнении групп больных, отмеченных (*) и (**) были обнаружены достоверные отличия (* — *p*=0,024 и ** — *p*=0,013, соответственно, критерий Манна-Уитни).

При сравнении летальности среди больных генотипов AA и GA+GG с септическим шоком и без септического шока, различий также не обнаружено (*p*>0,05). При сравнении групп разных генотипов *AQP5* по возрастному составу, показателям шкал Murray, APACHE II, CPIS и SOFA достоверных отличий не обнаружили.

Начиная с первого дня наблюдения, значения ИВГОК у всех больных в течение первых пяти дней не превышали физиологические значения (800—1000 мл/м^2, [24]). Только на 7-й день исследования во всей группе больных значения ИВГОК достоверно снижались; при этом это снижение было обусловлено вкладом больных с септическим шоком генотипа AA *AQP5*, но не генотипов G+ (табл. 4).

Изучение изменения уровней ИВСВЛ в группах больных генотипов AA и GA+GG, показало, что значения ИВСВЛ, начиная уже со дня поступления в отделение реаниматологии и на протяжении 7 суток лечения, у больных генотипа AA были достоверно ниже, чем у больных группы

AQP5 versus other genotypes (GG and AG). First, no difference in mortality between the groups of patients (with septic shock and without septic shock) of different genotypes were not observed (*P*>0.05). Second, groups of different genotypes *AQP5* were not differed at age composition, performance scales Murray, APACHE II, CPIS and SOFA.

Beginning from the first day of observation, ITBWI values in all patients during the first five days did not exceed the physiological value (800—1000 ml/m^2, [24]). Only on the 7th day of the study in all patients ITBWI values significantly decreased; interestingly, that this decrease was due to contribution of septic shock patients of genotype AA *AQP5*, but not G +genotypes (Table 4).

Evaluation of changes in EVLWI in patients of genotypes AA and GA + GG, showed that the EVLWI values, starting from the date of admission to the ICU and during 7 days of treatment, in patients with genotype AA was significantly lower than that of patients in a combined group of patients with GA or GG genotypes (Figure 2). Based on

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

GA+GG (рис. 2). На основании анализа динамики значений ИВСВЛ в течение 7 дней лечения были выделены группы больных, отличающиеся по характеру развития отека легких в ходе проводимого лечения. Критерии оценки эффективности лечения были обозначены как чувствительность к лечению (см. Материалы и методы). При сравнении групп больных различных генотипов, оказалось, что среди больных генотипа АА *AQP5* с септическим шоком было достоверно больше больных, у которых в течение 7 дней лечения снижались или оставались по-прежнему относительно низкими (менее 10 мл/кг) показатели отека легких, что характеризует таких больных как чувствительных к лечению, т.е. для которых оно было более эффективным в отношении динамики развития отека легких (табл. 5).

Следует отметить, что у 53% больных в нашем исследовании был диагностирован ОРДС, а у 33% развивались и ОРДС, и септический шок. При этом в группе больных с септическим шоком, несущих аллель G (генотипы GG и GA, неблагоприятные для развития отека легких) наблюдалась тенденция к увеличению числа больных и с ОРДС, и с септическим шоком — до 90%, тогда как в группе с генотипом АА больных с ОРДС было в полтора раза меньше — 60% (p>0,05). Несмотря на отсутствие достоверности этих различий, имеющаяся тенденция накопления большего числа больных с ОРДС генотипа G+ при септическом шоке может объяснить повышенные значения ИВСВЛ именно у больных данного генотипа.

В пользу этого предположения свидетельствует обнаружение различий по уровню SP-D в плазме у больных с разными генотипами *AQP5* с септическим шоком. Так, данные рис. 3 свидетельствуют о том, что у больных с генотипом GG и септическим шоком содержание сурфактантного белка SP-D было достоверно выше, чем у больных генотипа АА. Известно, что более высокий уровень содержания сурфактанта является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении исхода септических состояний, а содержание SP-D в диапазоне 115,8—253,0 нг/мл в первые сутки исследования соответствует первой стадии ОРДС [18].

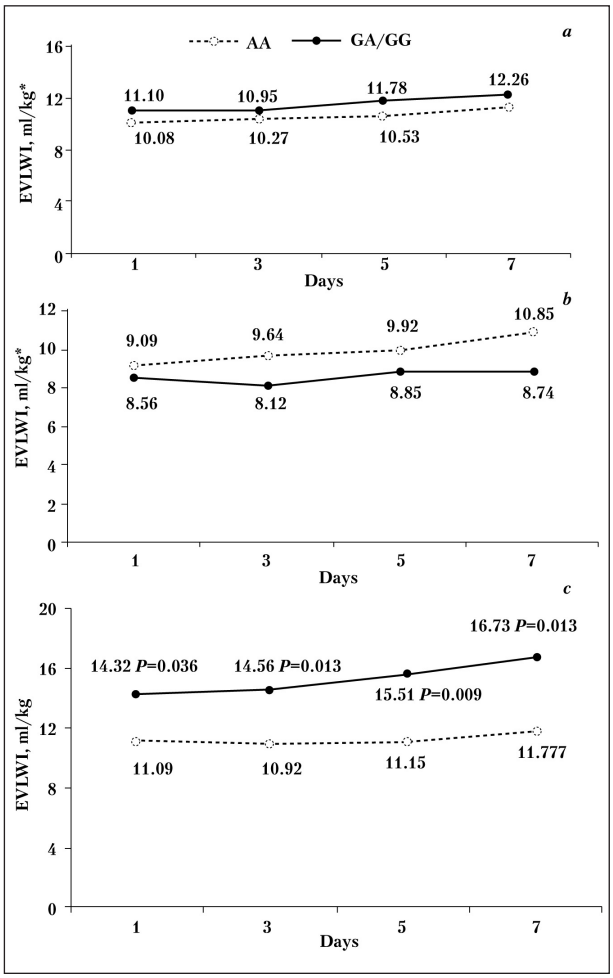


Рис. 2. Динамика индекса внесосудистой воды легких у больных генотипов АА и GA+GG в течение 7 суток лечения.
Fig. 2. Dynamics pulmonary extravascular water index patients of genotypes AA and GA + GG during 7 days of treatment
Note: *a* — All group; *b* — no septic shock; *c* — patients with septic shock. The average values of EVLWI, ml/kg, are presented. * — P>0.05 (Mann-Whitney test).
Примечание: a — All group — вся группа; *b* — no septic shock — без септического шока; *c* — patients with septic shock — больные с септическим шоком. EVLWI, ml/kg — представлены средние значения ИВСВЛ, мл/кг. * — p>0,05 (Манна-Уитни). Days — дни.

analysis of the dynamics of EVLWI values during 7 days of treatment, the differences in lung edema dynamics in a course of the treatment were revealed.

Таблица 5. Эффективность лечения отека легких у больных различных генотипов +2254 A>G *AQP5*.
Table 5. Efficiency of treatment of pulmonary edema in patients with different genotypes +2254 A> G *AQP5*.

Genotypes	Number of patients, n (%)					
	All group		No septic shock		Septic shock	
	Sensitive to treatment	Resistant to treatment	Sensitive to treatment	Resistant to treatment	Sensitive to treatment	Resistant to treatment
+2254 AA	36 (59)	25 (41)	18 (58)	13 (42)	18 (59)	12 (41)
+2254 AG и +2254 GG	12 (48)	13 (52)	10 (71)	4 (29)	2 (18)	9 (82)
P (EMF)	>0,05		>0,05		0,032	
OR	—		—		6,75	

Примечание. Sensitive to treatment — чувствительные к лечению; resistant to treatment — резистентные к лечению.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

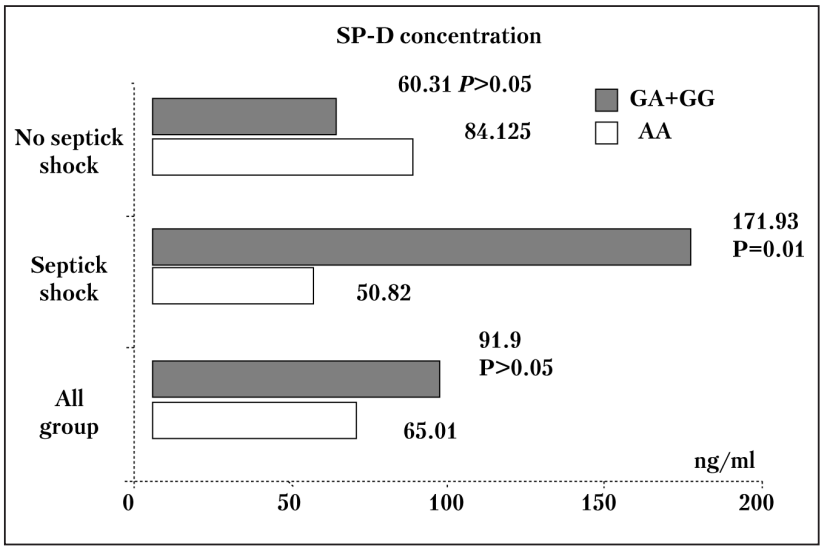


Рис. 3. Содержание сурфактантного белка SP-D в плазме больных, отличающихся по генотипу AQP5.
Fig. 3. Concentration of SP-D surfactant protein in plasma of patients differed in AQP5 allelic variants.
Note. Averages for SP-D in plasma are presented, ng/ml. *P* was evaluated by Mann-Whitney test.
Примечание. Представлены средние значения SP-D в плазме, нг/мл. Значение *p* оценивали по критерию Манна-Уитни.

Полученные данные указывают на то, что генотип АА *AQP5* (rs3736309) ассоциируется с защитой от отека легких при септическом шоке, тогда как аллель G является неблагоприятным фактором в отношении развития отека легких, устойчивого к лечению в течение первой недели нахождения больного в ОРИТ.

Изучение генетических полиморфизмов при инфекционных осложнениях критических состояний привлекает в последние годы все большее число исследователей. По данным базы Scopus, только за последние 5 лет в этой области опубликовано более 300 работ. Растущая популярность этой области объясняется, с одной стороны, необходимостью познания механизмов развития сепсиса — особенно в случае исследования функционально значимых генетических маркеров, которые могут иметь патогенетическое значение для развития опасных для жизни критических состояний (ОРДС, септический шок). Такие исследования могут помочь выявить новые молекулярные мишени для лечения и/или предупреждения развития таких состояний. С другой стороны, они несут потенциал разработки прогностических маркеров с целью персонификации лечения с учетом дополнительных, генетических по своей природе, рисков неблагоприятного течения заболевания.

Исследования в области генетического полиморфизма *AQP5* при септической легочной инфекции важны с обеих отмеченных позиций. Прежде всего, потому, что молекулы *AQP5* участвуют в транспорте воды в клетку и участвуют в формировании отеков в тканях [25, 26]. При этом

Criteria for evaluating the efficacy of treatment was designated as sensitivity/resistance to the treatment (Materials and Methods). When comparing the groups of patients with different genotypes, it was found that the proportion of patients with decreased edema was significantly increased in patients with septic shock and genotype AA *AQP5* during 7 days of treatment but not in G+ genotypes (Table 5). Table 5 shows that no differences exist in patients' groups with same genetic differences and no septic shock.

It should be noted that 53% of patients in this study were diagnosed with ARDS, and 33% patients developed both ARDS and septic shock. In group of patients with septic shock carrying allele G (genotypes GG and GA, unfavorable genotypes for the development of pulmonary edema) there was a trend of accumulation of more patients with both ARDS and septic shock — 90%, while in the group of patients of AA genotype accumulation of patients with ARDS was less — 60% (*P*>0.05). Despite the lack of significance of these differences, current tendency of accumulation of a increased number of more severely ill patients (ARDS+septic shock) among patients of G+ genotype may partly explain the increased values of EVLWI in patients of a given genotype.

This assumption is supported by the detection of differences in the level of SP-D in plasma of patients with *AQP5* different genotypes and septic shock. Figure 3 demonstrates that in patients of G+ genotype and septic shock the concentration of circulating SP-D is significantly higher than in similar group of patients of AA genotype. Higher levels of surfactant have been shown to be a poor prognostic factor for outcome of sepsis, and SP-D within the range of 115.8—253.0 ng ml on day 1 at admittance to the ICU corresponds to the first stage of ARDS [18].

These data indicate that the *AQP5* AA genotype (rs3736309) is associated with protection against pulmonary edema in septic shock, whereas the G allele is an unfavorable factor that positively contributes to development of pulmonary edema in septic shock patients and to relative resistance (decreased efficacy) to treatment during the first week of admittance to the ICU.

Recent years, the studies of genetic polymorphisms in infectious complications of critical illness have attracted an increasing number of researchers. According to the Scopus database, only in the last 5

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

бактериальный липополисахарид (ЛПС) значительно снижает экспрессию именно *AQP5*, но не аквапоринов-3 и -4 в клетках эпителия бронхов человека [27], и поэтому инфекционный процесс в легких может привести к снижению *AQP5*-опосредованного транспорта воды из внеклеточного пространства в сосудистое русло через клетки эпителия легких, прилегающие к стенкам капиллярной сети. Эти данные являются основой для предположения о патогенетической роли *AQP5* в формировании и развитии отека легких при легочной инфекции, в ходе которой высвобождаемые бактериальные эндотоксины и, возможно, другие лиганды рецепторов врожденного иммунитета — толл-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLRs) — нарушают экспрессию *AQP5* на поверхности легочного эпителия и способствуют накоплению воды в интерстиции легких. С другой стороны, имеются данные о том, что неблагоприятные исходы сепсиса ассоциируются с аллельными вариантами промоторной области *AQP5*. Так, для промоторного SNP-1364 A/C показана ассоциация генотипа AA и сниженной смертностью при тяжелом сепсисе [11]. Наше исследование, впервые установившее ассоциацию интронного полиморфного варианта *AQP5* с развитием отека легких при наиболее тяжелой форме сепсиса — септическом шоке, подтверждает информативную ценность использования генетического полиморфизма *AQP5* для прогноза развития этого опасного для жизни состояния и, возможно, для последующей персонификации жизнеобеспечения больных с септическим шоком.

Более чем у 50% больных сепсисом развивается отек легких [13]. Отек легких проявляется избыточным накоплением внесосудистой воды в интерстициальном и/или альвеолярном пространствах легких и объективно выражается в виде увеличения значений ИВСВЛ. В здоровых легких баланс между поступлением и удалением свободной воды поддерживается альвеолоцитами I типа. При септическом шоке повреждения эпителиальных клеток легочной ткани наиболее выражены вследствие и токсических бактериальных продуктов, и повышенной миграции клеток врожденного иммунитета, в первую очередь — лейкоцитов. Поврежденный в результате прооксидантной деятельности последних коллаген-мукополисахаридный матрикс межклеточного пространства является фактором, способствующим задержке воды, а высокая проницаемость сосудов в результате инфекционного воспаления способствует переходу белков из капилляров в интерстициальную ткань. Это может приводить к увеличению осмотического давления в интерстиции. Известно, что аквапорины способны обеспечивают разнонаправленный транспорт воды — как внутрь клетки, так и из нее. Так, молекулы AQP1 мембраны эрит-

years more than 300 papers directly related to this field were published. The growing popularity of this area of research is due, on the one hand, to still understudied mechanisms of sepsis, especially those that reflect the genetic base of sepsis heterogeneity and pathogenetically contribute to development of life-threatening critical illness (acute respiratory distress syndrome, septic shock). These studies may help to identify new molecular targets for treatment and/or prevention of such dangerous conditions. On the other hand, these studies might result in development of potential prognostic markers to personalize the treatment with the aid of knowledge of extended list of risk factors for unfavorable course of the illness.

Studies in the area of intersection of a genetic polymorphism of *AQP5* and septic lung infection are important because of both above mentioned positions. This is primarily due to *AQP5* water molecules are involved in transport into the cell and significantly contribute to the edema formation in tissues [25, 26]. Interestingly, that bacterial lipopolysaccharide (LPS) significantly reduces *AQP5* expression, but not aquaporin-3 and -4 in human bronchial epithelial cells [27]. Therefore, the infection process in the lungs may lead to decreased *AQP5*-mediated water transport from the extracellular space into the vascular direction through the lung epithelial cells adjacent to the walls of the capillary network. This data seem to provide a rationale for the assumption on the pathogenetic role of *AQP5* in the formation and development of pulmonary edema in lung infection, during which bacterial endotoxins and other ligands of innate immunity receptors (Toll-like receptors, TLRs) might alter *AQP5* expression on the surface of the lung epithelium and contribute to the accumulation of extracellular water in the interstitial area of the lungs. On the other hand, there is an evidence that the adverse outcomes of sepsis associated with the allelic variants of the promoter region *AQP5*. Thus, for the promoter SNP -1364 A/C, the association of genotype AA and reduced mortality in severe sepsis has been demonstrated [11].

Our study is the first in establishing an association of intronic polymorphic variant *AQP5* with pulmonary edema development in patients affected by the most severe form of sepsis — septic shock. This study also provided new data to support the informative value of the use of genetic polymorphism *AQP5* for predicting the development of this life-threatening condition, with a potential for further personalization of a life support in patients with septic shock.

More than 50% of septic patients develop pulmonary edema [13]. Pulmonary edema is manifested by an excessive accumulation of water in the extravascular interstitial and/or alveolar spaces of the lungs and objectively expressed as increased

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

роцитов мышей активизируют вывод воды из клетки в гиперосмолярных растворах, тогда как в условиях сниженной осмолярности эти же молекулы обеспечивают транспорт воды в клетку [28]. Можно полагать, что и для *AQP5* характерны подобные закономерности. Эксперименты на крысах показали, что при повышении экспрессии *AQP5* под воздействием эмодина отек легких при сепсисе уменьшался быстрее [29]. В экспериментальных моделях сепсиса было показано, что снижение уровня экспрессии *AQP5* в клетках легочной ткани способствовало развитию отека [30], а его повышение — снижает выраженность отека [31]. Возможно, что генотип AA rs3736309 *AQP5* ассоциирован с относительно более высоким уровнем экспрессии этого белка в клетках эпителия легких, поэтому больные данного генотипа в большей степени компенсированы в отношении развития отека легких, чем больные других генотипов.

Интересно, что эта закономерность была выявлена в данной работе только у больных с септическим шоком, т.е. при критическом состоянии, сопровождающимся мощной воспалительной активностью непосредственно в легочной ткани. Не исключено, что такому ограничению эффекта генетического полиморфизма *AQP5* при отеке легких могло способствовать вовлечение в процесс образования отека продуктов клеток иммунной системы, мигрирующих из кровотока в легочную ткань. Известно, что различные клетки иммунной системы экспрессируют *AQP5* на своей поверхности [32]. Более того, *AQP5* имеет непосредственное отношение к функциональной активности клеток иммунной системы, участвуя в воспалительных реакциях, фагоцитарной функции и миграции иммунокомпетентных клеток [33, 34]. Гипотетически, генетически полиморфные варианты *AQP5* могли бы быть ассоциированы с разным уровнем локального накопления провоспалительных или противовоспалительных клеток иммунной системы при инфекционном процессе в легких.

Интересно, что значения ИВГОК, косвенно отражающие волемический статус больных, были достоверно ниже в группе больных генотипа AA по сравнению с группой генотипов G+. Такой характер распределения значений показателя среди групп больных разных генотипов был обусловлен исключительно благодаря подгруппе больных с септическим шоком (табл. 4). Небольшое, хотя и достоверное снижение значений данного показателя только в группе больных с септическим шоком генотипа AA могло быть отражением генетической гетерогенности адаптационных механизмов при развитии отека легких. Действительно, анализ данных выявил средний характер связи обоих показателей — достоверные уровни обратной корреляции между показателями ИВСВЛ и ИВГОК (r=-0,594 и r=-0,610 для дней 3 и 5 исследования, p=0,039 и

EVLWI values. In healthy lungs balance between supply and removal of free water is maintained by I type alveolocytes. In septic shock damage to the epithelial cells of the lung tissue is due to toxic bacterial products, migrated inflammatory cells, primarily, leukocytes. Damaged collagen-mucopolysaccharide matrix of extracellular space is a factor contributing to water retention, and high vascular permeability (as a result of infectious inflammation) promotes the protein transfer from the capillaries into the interstitial tissue. This may result in an increase of osmotic pressure in the interstitium. It is known that aquaporins can provide multidirectional transport of water, inside the cells and from the cells. Membrane molecule AQP1 in mice erythrocytes was shown to activate withdrawal of water from the cells into hyperosmolar solution, whereas under the reduced osmolality AQP molecules mediate transport of water molecules into the cell [28]. It is believed that *AQP5* follows similar rules. Experiments in rats have shown that an emodin-stimulated increase in the expression of *AQP5* led to decreasing pulmonary edema in experimental sepsis [29]. In experimental models of sepsis it has been shown that reducing the expression level of *AQP5* in lung tissue cells contribute to the development of edema [30], whereas increased expression reduced edema intensity [31]. It is possible that AA genotype of rs3736309 *AQP5* is associated with relatively higher levels of protein expression in lung epithelial cells, and patients of given genotype are largely compensated in respect of lung edema compared to patients of other genotypes.

Interestingly, this pattern has been identified in our study only in patients with septic shock and lung infection, i.e. in critical illness accompanied by a strong inflammatory activity in the lung tissue. It is possible that such a limitation of the effect of genetic polymorphism *AQP5* with pulmonary edema was due to the involvement of products of immune cells migrating from the bloodstream into the lung tissue. It is known that various cells of the immune system express *AQP5* on cell surface [32]. Moreover, *AQP5* is directly related to the functional activity of immune system cells, participating in inflammatory responses, phagocytic function, and migration of immune cells [33, 34]. Hypothetically, genetically polymorphic variants of *AQP5* could be associated with different levels of proinflammatory or local accumulation of inflammatory cells in the immune system during lung infection.

Interestingly, the values of ITBWI that indirectly reflect volemic status of patients were significantly lower in the group of patients with genotype AA in comparison with genotype group G+. This pattern of distribution of index values among the groups of patients with different genotypes was solely due to the subgroup of patients with septic shock

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

p=0,039, соответственно) определялись только в группе больных с септическим шоком генотипа AA *AQP5*, тогда как в группе больных генотипов GA и GG значения коэффициентов корреляции (Спирмен) варьировали в пределах 0,1—0,3 и были недостоверны в любой из дней исследования. Эти данные требуют подтверждения в большей по размеру выборке больных.

Сопоставление обнаруженных нами отличий больных разных генотипов (AA против AG+GG) rs3736309 *AQP5* (уровни ИВСВЛ и чувствительность к лечению) позволяет полагать, что генотип AA rs3736309 защищает от развития отека легких. Механизмом такого эффекта может являться более высокий уровень экспрессии *AQP5* у больных данного генотипа. Последующие исследования необходимы, чтобы проверить эту гипотезу.

Протективный эффект генотипа AA *AQP5* в отношении развития отека легких на фоне септического шока и при соответствующем лечении может быть обусловлен внутрилокусным неравновесным сцеплением данного интронного сайта с другими полиморфными сайтами гена (например, в промоторной области *AQP5*), непосредственно контролирующими экспрессию аквапорина-5. Внутрилокусное неравновесное сцепления описывается как неслучайное распределение частот аллелей полиморфных сайтов внутри локуса, встречающееся чаще, чем при случайном распределении. Возможно, что повышение частоты такой комбинации в популяции имеет адаптивное значение [35]. Для rs3736309 *AQP5* показано внутрилокусное неравновесное сцепление с сайтами rs2878771 и rs296763, функциональная значимость которых не ясна. Мы не обнаружили в литературе данных о наличии неравновесного сцепления сайтов полиморфизма интрона rs3736309 и промотора *AQP5* rs3759129. Однако, в литературе имеются данные о наличии неравновесного сцепления несинонимичного SNP, расположенного в экзоне 4 гена *AQP5* и ассоциированного с устойчивостью молекулы аквапорина-5, с несколькими другими SNP, в том числе и с rs3736309. Анализ гаплотипов SNP *AQP5* показал, что гаплотип CGCT для SNP rs2878771 (аллель A), rs3736309 (аллель G), rs296763 (аллель C) и rs2849266 (аллель T) был ассоциирован с наиболее выраженной скоростью снижения функции легких (*p*=0,0007) у больных ХОБЛ [36]. Можно предположить, что внутрилокусное неравновесное сцепление аллеля G *AQP5* rs3736309 и аллеля SNP экзона, контролирующего структурные особенности молекулы *AQP5*, вносит вклад и в обнаруженный нами негативный эффект аллеля G при септическом шоке.

Другой механизм, объясняющий влияние генотипа *AQP5* на развитие отека легких при легочной инфекции, может быть связан с участ-

(Table 4). A small, but statistically significant decrease of the values of this parameter only in patients with septic shock of AA genotype presumably might result from genetic heterogeneity of adaptive mechanisms contributing to the development of pulmonary edema. Indeed, the analysis of the data revealed the negative relationship of both indicators: there was a significant inverse Spearman correlation between the levels EVLWI and ITBWI (*r*=-0.594 and *r*=-0.610 for days 3 and 5 of the study, *P*=0.039) in patients with septic shock of AA genotype, whereas in patients of GA and GG genotypes the correlation coefficients varied between 0.1—0.3 and were not significant at any of the days of the study. These findings need to be confirmed in a larger cohort of patients.

Comparison of the differences that werefound in patients with different rs3736309 *AQP5* genotypes (AA vs. AG + GG) (in EVLWI levels and sensitivity to treatment) suggests that rs3736309 AA genotype protects against the development of pulmonary edema. The mechanism of this effect may be a higher level of *AQP5* expression in patients with this genotype; further studies should explore this hypothesis.

The protective effect of AA *AQP5* against development of pulmonary edema in septic shock and under the appropriate treatment may be due to intralocus linkage disequilibrium of the intronic polymorphic site and other sites of this gene (e.g., promoter region of *AQP5*), directly controlling the expression of aquaporin-5. Intragenic linkage disequilibrium has been described as a non-random distribution of the frequencies of alleles of polymorphic sites within one locus, occurring more frequently than in a random distribution. It is possible that such combinations with increased frequency in a population has an adaptive value [35]. For rs3736309 *AQP5* intralocus linkage disequilibrium was shown for rs2878771 and rs296763 SNP sites, however, the functional significance of data is unclear. We did not find any data demonstrating a linkage disequilibrium of intronic site of rs3736309 SNP and *AQP5* promoter rs3759129 site. However, there are available data on the linkage disequilibrium of a nonsynonymous SNP, located in exon 4 of *AQP5* gene, which was associated with increased resistance of an aquaporin-5 molecule to degradation, and several other *AQP5* SNPs including intronic rs3736309. Haplotype analysis of SNP *AQP5* showed that haplotype CGCT (includes SNP rs2878771 — A allele, rs3736309 — allele G, rs296763 — allele C, and rs2849266 — T allele) was associated with an incerased rate of decline in lung function (P = 0.0007) in patients with COPD [36]. We can assume that intralocus linkage disequilibrium of intronic allele G (*AQP5* rs3736309) and exon encoding structural features of *AQP5* molecule contributing to resistance to degradation of the protein, contributes to a negative effect

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

тием вариантной интронной области в регуляции экспрессии генов. Известно, что интронные области могут участвовать в сплайсинге мРНК и в формировании вторичных структур пре-мРНК, влияя тем самым на экспрессию генов [37]. Предполагается, что такой механизм существует и в отношении регуляции экспрессии аквапорина-5 [10].

Независимо от механизма, лежащего в основе установленных фактов, представляется целесообразным изучение зависимости уровней экспрессии *AQP5* от генотипа rs3736309. больных при септическом шоке. Результаты такого исследования позволят лучше понять вклад *AQP5* в развитии отека легких и приблизиться к персонализации лечения больных с легочной инфекцией и септическим шоком.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют, что полиморфные варианты rs3736309 *AQP5* оказывают влияние на течение и исход отека легких при септическом шоке. У больных генотипа *AQP5* AA (rs3736309) с септическим шоком значения ИВСВЛ, а также содержание сурфактантого белка SP-D в плазме были ниже, чем у больных других генотипов (табл. 4, рис. 2 и 3). Больные генотипа AA были более чувствительны к лечению отека легких при развитии септического шока (табл. 5). Аллель G rs3736309 является неблагоприятным фактором при развитии отека легких в обследованной выборке больных с септическим шоком. Предполагается, что генотипирование больных по сайту полиморфизма rs3736309 гена *AQP5* позволит стратифицировать риски развития отека легких у больных с септическим шоком с целью наибольшей персонализации лечения.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность Малаховой С.В. за проведение лабораторных исследований.

Литература

1. *Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е.* Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24–38. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-24-38
2. *Cardoso C.P., Oliveira A.J., Botoni F.A., Rezende I.C., Alves-Filho J.C., Cunha F.Q., Estanislau J.A., Magno L.A., Rios-Santos F.* Interleukin-10 rs2227307 and CXCR2 rs1126579 polymorphismsmodulate the predisposition to septic shock. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2015; 110 (4): 453–460. http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150003. PMID: 26038959
3. *Sotos-Prieto M., Peñalvo J.L.* Genetic variation of apolipoproteins, diet and other environmental interactions; an updated review. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (4): 999–1009. http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6475. PMID: 23889614
4. *Perez-Martinez P., Garcia-Rios A., Delgado-Lista J., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J.* Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism: evidences from human intervention studies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9 (3): 287–291. http://dx.doi.org/10.2174/157016111795495495. PMID: 21314629

of the G allele in edema development in patients diagnosed with septic shock.

Another mechanism to explain the effect of *AQP5* genotype on the development of pulmonary edema in pulmonary infections may be associated with a role of variant intron region in the regulation of gene expression. It is known that the intron regions are involved in splicing of mRNAs and secondary structures formation of pre-mRNA, thereby affecting gene expression [37]. It has been proposed that a similar mechanism might regulate expression of *AQP5* molecules [10].

Regardless of the mechanism underlying the established facts, it seems appropriate to study the expression levels of *AQP5* depending on the genotype of rs3736309 in patients with septic shock. The results of this study will enable a better understanding of the contribution of *AQP5* in the development of pulmonary edema in critical illness and personalize the treatment of patients with lung infection and septic shock.

Conclusion

The findings suggest that polymorphic variants rs3736309 *AQP5* affect the course and outcome of lung edema in septic shock. Patients with genotype AA *AQP5* (rs3736309) with septic shock exhibit lower EVLWI values and decreased concentration of surfactant SP-D protein in plasma compared to patients of other genotypes (Table 4, Figs. 2 and 3). Treatment of pulmonary edema in patients with septic shock was more effective in patients of AA genotype of *AQP5* (rs3736309) (Table 5). Allele G rs3736309 is an unfavorable factor for the development of pulmonary edema in patients with septic shock. It is suggested that genotyping of patients for rs3736309 *AQP5* genotype might contribute to risk stratification for patients with septic shock and lung edema to personalize the treatment.

Acknowledgements. Authors are grateful to Mss. Svetlana V. Malakhova for the conduct of laboratory tests.

References

1. *Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E.* Molekulyarno-geneticheskie markery nozokomialnoi pnevmonii ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Search for common molecular genetic markers of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 24–38. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-24-38. [In Russ.]
2. *Cardoso C.P., Oliveira A.J., Botoni F.A., Rezende I.C., Alves-Filho J.C., Cunha F.Q., Estanislau J.A., Magno L.A., Rios-Santos F.* Interleukin-10 rs2227307 and CXCR2 rs1126579 polymorphismsmodulate the predisposition to septic shock. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2015; 110 (4): 453–460. http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150003. PMID: 26038959
3. *Sotos-Prieto M., Peñalvo J.L.* Genetic variation of apolipoproteins, diet and other environmental interactions; an updated review. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (4): 999–1009. http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6475. PMID: 23889614
4. *Perez-Martinez P., Garcia-Rios A., Delgado-Lista J., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J.* Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism: evidences from human intervention studies. *Curr. Vasc.*

5. *Day R.E., Kitchen P., Owen D.S., Bland C., Marshall L., Conner A.C., Bill R.M., Conner M.T.* Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (5): 1492—1506. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.033. PMID: 24090884

6. *Verkman A.S.* More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J. Cell Sci.* 2005; 118 (Pt 15): 3225—3232. http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02519. PMID: 16079275

7. *Mezzasoma L., Cagini L., Antognelli C., Puma F., Pacifico E., Talesa V.N.* TNF-α regulates natriuretic peptides and aquaporins in human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 159349. http://dx.doi.org/10.1155/2013/159349. PMID: 24369440

8. *Bloch O., Manley G.T.* The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema. *Neurosurg. Focus.* 2007; 22 (5): E3. http://dx.doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.4. PMID: 17613234

9. *Li J., Xu M., Fan Q., Xie X., Zhang Y., Mu D., Zhao P., Zhang B., Cao F., Wang Y., Jin F., Li Z.* Tanshinone IIA ameliorates seawater exposure-induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP) 1 and AQP5 expression in lung. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011; 176 (1—2): 39—49. http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.01.005. PMID: 21244858

10. *Ning Y., Ying B., Han S., Wang B., Wang X., Wen F.* Polymorphisms of aquaporin5 gene in chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *Swiss Med. Wkly.* 2008; 138 (39—40): 573—578. http://dx.doi.org/10.2008/39/smw-12240. PMID: 18853286

11. *Adamzik M., Frey U.H., Möhlenkamp S., Scherag A., Waydhas C., Marggraf G., Dammann M., Steinmann J., Siffert W., Peters J.* Aquaporin 5 gene promoter -1364A/C polymorphism associated with 30-day survival in severe sepsis. *Anesthesiology.* 2011; 114 (4): 912—917. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820ca911. PMID: 21427539

12. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580—637. http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8. PMID: 23353941

13. *Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н.* Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 83—88. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-83

14. *Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., Bridges C., Hajjeh R.; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.* Guidelines for preventing health-care—associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004; 53 (RR-3): 1—36. PMID: 15048056

15. *Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З.* Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: возможна ли стандартизация терапии? *Consilium Medicum*. 2004; 6 (4): 245—248.

16. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., Janssens J.P., Lew P.D., Suter P.M.* Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriological analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fiuid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5Pt 1): 1121—1129. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121. PMID: 2024824

17. *Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.).* Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.; 2009: 92.

18. *Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М.* Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 6—10. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10

19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP

20. *Newton C.R., Heptinstall L.E., Summers C., Super M., Schwarz M., Anwar R., Graham A., Smith J.C., Markham A.F.* Amplification refractory mutation system for prenatal diagnosis and carrier assessment in cystic fibrosis. *Lancet*. 1989; 2 (8678—8679): 1481—1483. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92931-0. PMID: 2574768

21. *Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Saito T., Ito L.S., Ando M., Inoue M., Takezaki T., Tajima K.* Smoking habit and interleukin lB C-31T polymorphism. *J. Epidemiol.* 2001; 11 (3): 120—125. PMID: 11434423

22. *Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Абилев С.К., Рубанович А.В.* Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2010; 50 (6): 656—662. PMID: 21434392

23. *Егорова И.Н., 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

24. *Pretto E.A. (ed.).* Oxford textbook of transplant anaesthesia and critical care. USA: *Oxford University Press;* 450.

Pharmacol. 2011; 9 (3): 287—291. http://dx.doi.org/10.2174/157016111795495495. PMID: 21314629

5. *Day R.E., Kitchen P., Owen D.S., Bland C., Marshall L., Conner A.C., Bill R.M., Conner M.T.* Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (5): 1492—1506. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.09.033. PMID: 24090884

6. *Verkman A.S.* More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J. Cell Sci.* 2005; 118 (Pt 15): 3225—3232. http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02519. PMID: 16079275

7. *Mezzasoma L., Cagini L., Antognelli C., Puma F., Pacifico E., Talesa V.N.* TNF-α regulates natriuretic peptides and aquaporins in human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 159349. http://dx.doi.org/10.1155/2013/159349. PMID: 24369440

8. *Bloch O., Manley G.T.* The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema. *Neurosurg. Focus.* 2007; 22 (5): E3. http://dx.doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.4. PMID: 17613234

9. *Li J., Xu M., Fan Q., Xie X., Zhang Y., Mu D., Zhao P., Zhang B., Cao F., Wang Y., Jin F., Li Z.* Tanshinone IIA ameliorates seawater exposure-induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP) 1 and AQP5 expression in lung. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011; 176 (1—2): 39—49. http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.01.005. PMID: 21244858

10. *Ning Y., Ying B., Han S., Wang B., Wang X., Wen F.* Polymorphisms of aquaporin5 gene in chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *Swiss Med. Wkly.* 2008; 138 (39—40): 573—578. http://dx.doi.org/10.2008/39/smw-12240. PMID: 18853286

11. *Adamzik M., Frey U.H., Möhlenkamp S., Scherag A., Waydhas C., Marggraf G., Dammann M., Steinmann J., Siffert W., Peters J.* Aquaporin 5 gene promoter -1364A/C polymorphism associated with 30-day survival in severe sepsis. *Anesthesiology.* 2011; 114 (4): 912—917. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820ca911. PMID: 21427539

12. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580—637. http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8. PMID: 23353941

13. *Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N.* Otek legkikh: klassifikatsiya, mekhanizmy razvitiya, diagnostika. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary edema: classification, mechanisms of development, diagnosis. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 83—88. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-83. [In Russ.]

14. *Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., Bridges C., Hajjeh R.; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.* Guidelines for preventing health-care—associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004; 53 (RR-3): 1—36. PMID: 15048056

15. *Gelfand B.R., Yakovlev S.V., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z.* Nozokomialnaya pnevmoniya, svyazannaya s iskusstvennoi ventilyatsiei legkikh: vozmozhna li standartizatsiya terapii? [Ventilator-associated nosocomial pneumonia: is there a possibility to standartoze treatment?] *Consilium Medicum*. 2004; 6 (4): 245—248. [In Russ.]

16. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., Janssens J.P., Lew P.D., Suter P.M.* Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriological analysis of bronchoscopic and non bronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fiuid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5Pt 1): 1121—1129. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121. PMID: 2024824

17. *Chuchalin A.G., Gelfand B.R. (red.).* Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiiskie natsionalnye rekomendatsii. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow; 2009: 92. [In Russ.]

18. *Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M.* Novye diagnosticheskie kandidatnye molekulyarnye biomarkery ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 6—10. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10. [In Russ.]

19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP

20. *Newton C.R., Heptinstall L.E., Summers C., Super M., Schwarz M., Anwar R., Graham A., Smith J.C., Markham A.F.* Amplification refractory mutation system for prenatal diagnosis and carrier assessment in cystic fibrosis. *Lancet*. 1989; 2 (8678—8679): 1481—1483. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92931-0. PMID: 2574768

21. *Hamajima N., Katsuda N., Matsuo K., Saito T., Ito L.S., Ando M., Inoue M., Takezaki T., Tajima K.* Smoking habit and interleukin lB C-31T polymorphism. *J. Epidemiol.* 2001; 11 (3): 120—125. PMID: 11434423

22. *Salnikova L.E., Chumachenko A.G., Vesnina I.N., Lapteva N.Sh., Kuznetsova G.I., Abilev S.K., Rubanovich A.V.* Polimorfizm genov reparatsii i tsitogeneticheskie effekty oblucheniya. [Polymorphism of repair genes and cytogenetic radiation effects]. *Radiatsionnaya*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-8-23

25. *Agre P., King L.S., Yasui M., Guggino W.B., Ottersen O.P., Fujiyoshi Y., Engel A., Nielsen S.* Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.* 2002; 542 (Pt 1): 3—16. http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818. PMID: 12096044

26. *Agre P., Kozono D.* Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett.* 2003; 555 (1): 72—78. http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01083-4. PMID: 14630322

27. *Shen Y., Wang X., Wang Y., Wang X., Chen Z., Jin M., Bai C.* Lipopolysaccharide decreases aquaporin 5, but not aquaporin 3 or aquaporin 4, expression in human primary bronchial epithelial cells. *Respirology.* 2012; 17 (7): 1144—1149. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02228.x. PMID: 22809117

28. *Yang B., Verkman A.S.* Analysis of double knockout mice lacking aquaporin-1 and urea transporter UT-B. Evidence for UT-B-facilitated water transport in erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (39): 36782—36786. http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M206948200. PMID: 12133842

29. *Sun Y., Sun L., Liu S., Song J., Cheng J., Liu J.* Effect of emodin on Aquaporin 5 expression in rats with sepsis-induced acute lung injury. *J. Tradit. Chin. Med.* 2015; 35 (6): 679—684. PMID: 26742314

30. *Jin Y.,Yu G., Peng P., Zhang Y., Xin X.* Down-regulated expression of AQP5 on lung in rat DIC model induced by LPS and itseffect on the development of pulmonary edema. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (6): 661—665. http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.03.013. PMID: 23538169

31. *Jiang Y.X., Dai Z.L., Zhang X.P., Zhao W., Huang Q., Gao L.K.* Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema by upregulating AQP1 and AQP5expression in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2015; 35 (5): 684—688. http://dx.doi.org/10.1007/s11596-015-1490-6. PMID: 26489622

32. *Moon C., Rousseau R., Soria J.C., Hoque M.O., Lee J., Jang S.J., Trink B., Sidransky D., Mao L.* Aquaporin expression in human lymphocytes and dendritic cells. *Am. J. Hematol.* 2004; 75 (3): 128—133. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.10476. PMID: 14978691

33. *Shen Y., Wang Y., Chen Z., Wang D., Wang X., Jin M., Bai C.* Role of aquaporin 5 in antigen-induced airway inflammation and mucous hyperproduction in mice. *J. Cell Mol. Med.* 2011; 15 (6): 1355—1363. http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01103.x. PMID: 20550619

34. *Wang G.F., Dong C.L., Tang G.S., Shen Q., Bai C.X.* Membrane water permeability related to antigen-presenting function of dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153 (3): 410—419. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03702.x. PMID: 18647319

35. *Mueller J.C.* Linkage disequilibrium for different scales and applications. *Brief Bioinform.* 2004; 5 (4): 355—364. http://dx.doi.org/10.1093/bib/5.4.355. PMID: 15606972

36. *Hansel N.N., Sidhaye V., Rafaels N.M., Gao L., Gao P., Williams R., Connett J.E., Beaty T.H., Mathias R.A., Wise R.A., King L.S., Barnes K.C.* Aquaporin 5 polymorphisms and rate of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e14226. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014226. PMID: 21151978

37. *Llopart A., Comeron J.M., Brunet F.G., Lachaise D., Long M.* Intron presence-absence polymorphism in Drosophila driven by positive Darwinian selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002; 99 (12): 8121—8126. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.122570299. PMID: 12060758

Поступила 22.01.16

Biologiya. Radioekologiya. 2010; 50 (6): 656—662. PMID: 21434392. [In Russ.]

23. *Egorova I.N., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G.* Ventilyator-assotsiirovannaya 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.]

24. *Pretto E.A. (ed.).* Oxford textbook of transplant anaesthesia and critical care. USA: *Oxford University Press;* 450.

25. *Agre P., King L.S., Yasui M., Guggino W.B., Ottersen O.P., Fujiyoshi Y., Engel A., Nielsen S.* Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.* 2002; 542 (Pt 1): 3—16. http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818. PMID: 12096044

26. *Agre P., Kozono D.* Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett.* 2003; 555 (1): 72—78. http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01083-4. PMID: 14630322

27. *Shen Y., Wang X., Wang Y., Wang X., Chen Z., Jin M., Bai C.* Lipopolysaccharide decreases aquaporin 5, but not aquaporin 3 or aquaporin 4, expression in human primary bronchial epithelial cells. *Respirology.* 2012; 17 (7): 1144—1149. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02228.x. PMID: 22809117

28. *Yang B., Verkman A.S.* Analysis of double knockout mice lacking aquaporin-1 and urea transporter UT-B. Evidence for UT-B-facilitated water transport in erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (39): 36782—36786. http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M206948200. PMID: 12133842

29. *Sun Y., Sun L., Liu S., Song J., Cheng J., Liu J.* Effect of emodin on Aquaporin 5 expression in rats with sepsis-induced acute lung injury. *J. Tradit. Chin. Med.* 2015; 35 (6): 679—684. PMID: 26742314

30. *Jin Y.,Yu G., Peng P., Zhang Y., Xin X.* Down-regulated expression of AQP5 on lung in rat DIC model induced by LPS and itseffect on the development of pulmonary edema. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (6): 661—665. http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.03.013. PMID: 23538169

31. *Jiang Y.X., Dai Z.L., Zhang X.P., Zhao W., Huang Q., Gao L.K.* Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema by upregulating AQP1 and AQP5expression in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2015; 35 (5): 684—688. http://dx.doi.org/10.1007/s11596-015-1490-6. PMID: 26489622

32. *Moon C., Rousseau R., Soria J.C., Hoque M.O., Lee J., Jang S.J., Trink B., Sidransky D., Mao L.* Aquaporin expression in human lymphocytes and dendritic cells. *Am. J. Hematol.* 2004; 75 (3): 128—133. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.10476. PMID: 14978691

33. *Shen Y., Wang Y., Chen Z., Wang D., Wang X., Jin M., Bai C.* Role of aquaporin 5 in antigen-induced airway inflammation and mucous hyperproduction in mice. *J. Cell Mol. Med.* 2011; 15 (6): 1355—1363. http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01103.x. PMID: 20550619

34. *Wang G.F., Dong C.L., Tang G.S., Shen Q., Bai C.X.* Membrane water permeability related to antigen-presenting function of dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153 (3): 410—419. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03702.x. PMID: 18647319

35. *Mueller J.C.* Linkage disequilibrium for different scales and applications. *Brief Bioinform.* 2004; 5 (4): 355—364. http://dx.doi.org/10.1093/bib/5.4.355. PMID: 15606972

36. *Hansel N.N., Sidhaye V., Rafaels N.M., Gao L., Gao P., Williams R., Connett J.E., Beaty T.H., Mathias R.A., Wise R.A., King L.S., Barnes K.C.* Aquaporin 5 polymorphisms and rate of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e14226. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014226. PMID: 21151978

37. *Llopart A., Comeron J.M., Brunet F.G., Lachaise D., Long M.* Intron presence-absence polymorphism in Drosophila driven by positive Darwinian selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002; 99 (12): 8121—8126. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.122570299. PMID: 12060758

Submited 22.01.16

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

БИОМАРКЕР NT-proBNP У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

И. А. Козлов[1,3], И. Н. Тюрин[1,2], С. Н. Авдейкин[1,2], И. Ю. Уфимцева[2], А. В. Саликов[2], Н. А. Карпун[1]

[1] НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2
[2] Городская клиническая больница им. В. М. Буянова
Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26
[3] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Biomarker NT-proBNP in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia

I. A. Kozlov[1,3], I. N. Tyurin[1,2], S. N. Avdeykin[1,2], I. Y. Ufimtseva[2], A. V. Salikov[2], N. A. Karpun[1]

[1] V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia
[2] V. M. Buyanov State clinical hospital, Moscow Department of Health
26, Bakinskya Str., Moscow 115516, Russia
[3] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

Цель исследования — выявление корреляции между содержанием в крови N-терминальной части неактивного предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и гемодинамическими, клинико-лабораторными показателями в процессе интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В исследование включили 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) тяжелой ВП в возрасте от 25 до 88 (51,5 (41,25; 69)) лет. Тяжесть состояния составила: по шкале CURB-65 — 3—5 (4; 4,5) баллов, APACHE II — 16—33 (23 (18,75; 25)) балла, SOFA — 6—16 (10 (9; 12,75)) баллов. Оценивали содержание в венозной крови NT-proBNP через 24—36 ч после поступления (NT-proBNP1) и на 5-е сутки лечения (NT-proBNP2). Количественное определение NT-proBNP выполняли на анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Результаты. Через 24—36 ч после поступления концентрация NT-proBNP составляла 783,5 (460,75; 4150,25) пг/мл. Содержание биомаркера превышало норму у 66,7,% больных. К 5-м суткам концентрация биомаркера составляла 537 (376,25; 1334) пг/мл. У выживших больных (66,7%) концентрация NT-proBNP за 5 суток лечения снижалась (p=0,008) с 918 (560; 8501) до 391 (341; 1010) пг/мл. У умерших от ВП больных (32,3%) значения концентрации биомаркера не снижались. Отметили корреляционные связи между содержанием NT-proBNP, зарегистрированным после поступления в отделение реаниматологии, и индексом общего периферического сосудистого сопротивления на 2-е сутки интенсивного лечения (r=-0,63; p<0,05) и 5-е (r=-0,58; p<0,05). Определенное эхокардиографически систолическое давление в легочной артерии коррелировало с содержанием NT-proBNP через 24—36 ч после поступления в отделение реаниматологии и на 5-е сутки лечения.

Заключение. Сделано предположение, что причиной прироста содержания NT-proBNP является перегрузка миокарда правого желудочка на фоне легочной гипертензии, характерной для острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: *натрийуретический пептид В-типа; NT-proBNP; внебольничная пневмония; легочная гипертензия; острый респираторный дистресс-синдром*

Адрес для корреспонденции:

Сергей Авдейкин
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

Correspondence to:

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

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

The aim of the study was to determine the correlation between blood levels of N-terminal portion of the inactive precursor of natriuretic peptide of B-type (NT-proBNP) and hemodynamic, clinical and laboratory parameters in the course of intensive treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. The study included 12 patients (10 men and 2 women) with severe CAP, age 25—88 (51.5 (41.25; 69)) years. The severity of the condition was as follows (averages and percentiles): on a scale of CURB-65 — 3—5 (4; 4,5) scores, APACHE II — 16—33 (23 (18.75; 25)) scores, SOFA — 6—16 (10 (9; 12.75)) points. Concentartions of NT-proBNP in venous blood 24—36 h post admission and on day 5 of treatment were determined by analyzer Dimension Xpand Plus (Siemens).

Results. Within 24—36 hours after the admission concentration of NT-proBNP was 783.5 (460.75; 4150.25) pg/ml. The content of the biomarker remained higher than in norm in 66.7% of patients. By the 5th day the concentration of the biomarker was 537 (376.25, 1334) pg/ml. In surviving patients (66.7%), the concentration of NT-proBNP was decreasing (P=0.008) to day 5 of treatment from 918 (560, 8501) to 391 (341, 1010) pg/ml. CAP patients who did not survived later (32.3%) exhibited no decrease of the biomarker concentration. Significant correlation between NT-proBNP on admission to ISU and index of total peripheral vascular resistance on day 2 of intensive treatment (r=-0.63; p<0.05) and day 5 (r=-0.58, P<0.05) was revealed. Echocardiography systolic pulmonary artery pressure correlated with the content of NT-proBNP 24—36 hours after admission to the Intensive Care Unit and on the 5th day of treatment.

Conclusion. We suggested that the reason for increased concentration of NT-proBNP is an overload of the right ventricle myocardium due to pulmonary hypertension as a characteristic of acute respiratory distress syndrome.

Key words: *natriuretic peptide B-type; NT-proBNP; community-acquired pneumonia; pulmonary hypertension; acute respiratory distress syndrome*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

Введение

Поиск и внедрение новых биомаркеров при критических состояниях является актуальной задачей современной реаниматологии [1—3]. Опубликованы результаты ряда исследований, посвященных прогностической значимости натрийуретических пептидов (НУП) В-типа при кардиохирургических операциях [4—6]. В последние годы начали обсуждать целесообразность мониторинга НУП В-типа при заболеваниях легких, в частности при внебольничной пневмонии (ВП) [7—11]. Авторы отмечают, что повышенное содержание в крови собственно натрийуретического пептида В-типа (BNP) или N-терминальной части его неактивного предшественника (NT-proBNP) может быть характерно для больных ВП [12] и коррелирует с тяжестью заболевания, оцененной по шкале CURB-65 [8,13]. Указывают, что в рассматриваемой клинической ситуации резкое повышение НУП В-типа ассоциировано с летальностью [7—9, 11]. Изучают прогностическую и этиопатогенетическую роль NT-proBNP при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), осложнившем течение пневмонии [14]. Отмечают возможность взаимодействия инфекционных агентов с рецепторными структурами системы НУП [15]. Указывают, что среди больных без заболеваний сердечно-сосудистой системы, поступающих в отделение реаниматологии (ОР) с резким повышением концентрации BNP в крови, преобладают больные тяжелой ВП [16]. Тем не менее, публикации остаются немногочисленными, причем, в отличие от

Introduction

Search and introduction of new biomarkers in critical illness is an urgent problem of contemporary reanimatology [1—3]. The results of several studies on the prognostic value of B-type natriuretic peptides (NUP) for cardiac surgery have been published [4—6]. In recent years, the discussions were initiated on the feasibility of monitoring B-type NUP in diseases of the lungs, particularly in community-acquired pneumonia (CAP) [7—11]. The authors reported that high concentration of natriuretic peptide B-type (BNP) or N-terminal part of inactive precursor (NT-proBNP) had been a feature of CAP patients [12] and correlated with disease severity as assessed by a CURB- 65 scale [8, 13]. In this clinical situation a sharp increase in the NUP concentration was associated with mortality [7—9, 11]. Pathogenetic and prognostic role of NT-proBNP in acute respiratory distress syndrome (ARDS complicating pneumonia has been intensively studied [14]. It was found that infectious agents interact with receptor structures [15]. It was point out that patients with no disease of cardiovascular system when entering the Intensive Care Unit (ICU) with a sharp increase in BNP concentration in blood more severe forms of CAP are dominated [16]. However, publications in this area are rather limited, and, in contrast to the practice of cardiology [10, 17], the importance and the feasibility of monitoring of a B-type NUP are not thoroughly clarified for CAP patients. The limitations of data on severe CAP and NUP resulted in identification of the goal of current study.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

кардиологической практики [10, 17], значимость и целесообразность мониторинга НУП В-типа при ВП остаются не вполне ясными. Изложенное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — выявить корреляционные связи между содержанием в крови N-терминальной части неактивного предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и гемодинамическими, клинико-лабораторными показателями в процессе интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материал и методы

В проспективное исследование включили 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) тяжелой ВП в возрасте от 25 до 88 (51,5 (41,25; 69)) лет. ВП была подтверждена рентгенологическим исследованием и/или компьютерной томографией. При поступлении в ОР у всех больных было получено информированное согласие на использование инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД), взятие анализов и меры интенсивного лечения.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз ВП;
- тяжесть ВП по шкале CURB-65 3 балла и более;
- начало ИВЛ в 1-е сутки интенсивного лечения.

Критерии исключения: клинические проявления хронической недостаточности кровообращения, жизнеугрожающие аритмии при поступлении, острый инфаркт миокарда, пороки клапанного аппарата сердца, выраженная дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции изгнания (ФИ) ЛЖ до уровня менее 40%, тяжелая сопутствующая хроническая патология легких, почек, печени, онкологические заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, беременность.

Тяжесть состояния больных при поступлении составила: по шкале CURB-65 — 3—5 (4; 4,5)) баллов, APACHE II — 16—33 (23 (18,75; 25)) балла, SOFA — 6—16 (10 (9; 12,75)) баллов. При поступлении в ОР больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsiocath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с мониторной системой PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems»). Транспульмональную термодилюцию (ТПТД) осуществляли по стандартной методике.

Все больные получали идентичное лечение: стартовую двухкомпонентную антибиотикотерапию (амоксициллин с клавулоновой кислотой и кларитромицин), инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, гемотрансфузий не было. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции кровообращения при ранней целенаправленной терапии сепсиса [18] и результатами ТПТД [19, 20].

У всех больных оценивали содержание в венозной крови NT-proBNP через 24—36 ч после поступления в ОР (NT-proBNP$_1$) и на 5-е сутки интенсивного лечения

Objective: to identify the correlation between blood levels of N-terminal portion of the inactive precursor natriuretic peptide B-type (NT-proBNP) and hemodynamic, clinical and laboratory parameters in the course of intensive treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and Methods

The prospective study included 12 patients (10 men and 2 women) with severe CAP, at an age from 25 to 88 (51.5 (41.25; 69)) years. CAP was confirmed by X-rays and/or CT scan. On admission to the ICU all patients provided written informed consent for the participation in the study that employing the invasive monitoring of central hemodynamics (CHD), and performing tests during intensive treatment.

Inclusion criteria were:

- confirmed diagnosis of CAP;
- severity of a CAP on a scale of CURB-65 (score 3 or more);
- mechanical ventilation starting from the 1st day of intensive treatment.

Exclusion criteria included: clinical manifestations of chronic circulatory failure, life-threatening arrhythmias at admission, acute myocardial infarction, the vices of valvular, marked dilatation of the cavity of the left ventricle (LV) with reduced ejection fraction (FI) LV to less than 40%, severe concomitant chronic pathology of the lung, kidney, liver, cancer, acquired immunodeficiency syndrome, and pregnancy.

The severity of the patients at admission were as follows: on a scale of CURB-65 — 3—5 (4; 4.5)) score, APACHE II — 16—33 [23 (18.75; 25)] score, SOFA — 6—16 [10 (99, 12.75)] points. On admission to the ICU patients underwent catheterization of the main veins (subclavian and / or internal jugular) and femoral artery catheter Pulsiocath PV2015L204F (Pulsion Medical Systems, Germany), which was connected to a monitor PiCCO-plus system (Pulsion Medical Systems). Transpulmonary thermodilution (TPTD) was performed by standard methods.

All patients received identical treatment: two-antibiotic starter (amoxicillin clavulanic acid and clarithromycin), balanced crystalloid infusion solutions. No blood transfusion were performed. Infusions and prescription of sympathomimetic drugs were performed in accordance with the protocol of correction of circulation in early targeted therapy of sepsis [18] and results TPTD [19, 20].

All patients were screened for the concentration of NT-proBNP in venous blood 24—36 hours after admission to the ICU (specimens NT-proBNP$_1$) and on the 5th day of intensive treatment (specimens NT-proBNP$_2$). Quantitative determination of NT-proBNP was performed by a photometric method using an automatic analyzer Dimension Xpand Plus (Siemens).

Mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), heart rate (HR), cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), an index of global end-diastolic volume (GEDI), index of total peripheral vascular resistance (SVRI), the global ejection fraction of the heart (GEF), index of cardiac function (CFI), extravascular lung water index (EVLWI) and the index of the power of the heart

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

(NT-proBNP$_2$). Количественное определение NT-proBNP выполняли фотометрическим методом на автоматическом анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Регистрировали среднее артериальное давление (АДср), центральное венозное давление (ЦВД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) и индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) и индекс мощности сердца (ИМС), который рассчитывали по формуле: СИ×АДср/451 [21]. С помощью автоматического анализатора определяли парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), сатурацию гемоглобина (SvO_2) и уровень лактата в венозной крови. Рассчитывали отношение PaO_2/FiO_2.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполняли с помощью аппарата Vivid i3 (фирма «General Electric») на 2-е сутки пребывания больных в ОР. Стандартное трансторакальное исследование включало измерение и расчет следующих показателей: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ), ФИЛЖ по формуле Симпсона, объем левого предсердия (ОЛП), площадь правого предсердия (ППП), конечно-диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ). Систолическое давление в легочной артерии (ДЛАс) измеряли при положении датчика в апикальной проекции.

Анализировали данные исследования (ЦГД, клинико-лабораторные показатели), зарегистрированные в 1, 2 и 5-е сутки нахождения больных в ОР, а также результаты ЭхоКГ-исследования. Обработку выполняли методами непараметрической статистики с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и Statistica 7. Рассчитывали медиану (Me), 25- и 75-процентный персентили. Достоверность отличий оценивали по критерию Вилкоксона, наличие взаимосвязей — с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Через 24—36 ч после поступления в ОР у обследованных больных концентрация NT-proBNP (норма до 450 пг/мл) варьировала от 359 до 26400 пг/мл. Превышало норму содержание биомаркера в крови у 8 из 12 (66,7,%) больных. Значения содержания NT-proBNP$_1$ не коррелировали с оценкой тяжести ВП по шкале CURB-65 (r=0,06; p>0,05) и общей тяжестью состояния больных по APACHE II (r=0,102; p>0,05). К 5-м суткам интенсивного лечения содержание биомаркера по всей группе обследованных проявляло тенденцию к снижению (табл. 1). Показатель колебался в диапазоне 238—5490 пг/мл и превышал нормальные значения у 7 (58,3%) больных. Достоверной корреляции между содержанием NT-proBNP$_2$ и оценкой по шкале CURB-65 при поступлении больных не выявили (r=0,49; p>0,05).

Показатели ЦГД и клинико-лабораторные показатели (см. табл. 1) в процессе интенсивного

(CPI) were determined in all patients [21]. With the aid of an automatic analyzer the oxygen partial pressure in arterial blood (PaO_2), hemoglobin oxygen saturation (SvO_2) and lactate levels in the venous blood were determined. PaO_2/FiO_2 ratio was calculated for each patient.

Echocardiography was performed using Vivid i3 unit (GE) on the 2nd day of admittance to ICU. Standard transthoracic study included the measurement and calculation of the following parameters: end-diastolic volume of the left ventricle (LVEDd), LVEF by Simpson's formula, the volume of the left atrium (iLA), the area of the right atrium (RV), end-diastolic dimension (RVd) of the right ventricle (RV). Systolic pulmonary artery pressure (PP) was evaluated at the apical position of sensor.

CHD echocardiography data and clinical and laboratory parameters were registered on the 1st, 2nd and 5th day of admittance to ICU.

Non-parametric statistics was used to determine significance of intergroup differences by using Microsoft Office Excel and Statistica 7 software packages. Median (Me), 25- and 75-percent percentile were calculated. The reliability of differences was assessed by the Wilcoxon test, correlation was evaluated by a Spearman rank correlation.

Results and Discussion

Within 24—36 hours after admission to the ICU patients were examined for NT-proBNP concentration and compared to norm (<450 pg ml). The established concentrations were within range from 359 to 26,400 pg / ml. Blood levels of the biomarker exceeded norm in 8 of 12 (66.7%) patients. The values of NT-proBNP$_1$ did not correlate with the assessment of CURB-65 severity scale (r=0.06; P>0.05), and APACHE II (r=0.102; P>0.05). There was a trend to decreased concentration of NT-proBNP as determined on the 5th day of intensive treatment (Table. 1). Level of NT-proBNP was variable (range 238—5490 pg / ml) exceeding the normal values 7 patients (58.3%). No significant correlation between the NT-proBNP$_2$ and CURB-65 parameter was identified (r=0.49; P>0.05).

Indicators of CHD and clinical and laboratory parameters (see Table 1) during the course of intensive treatment were significantly improved: on the 2nd day MAP, SI, IUO, HFIP, FIS, IC, PaO_2/FiO_2, were increasing, whereas lactate level and SOFA scores were decreasing. on day 5 of observation the values of MAP, SI, IUO, HFIP and lactate level did not change compared to the values determined on day 2 of admittance. CFI, PaO_2/FiO_2 and SvO_2 were increasing, whereas EVLWI and SOFA values were decreasing compared with the days 1 and 2 of admittance to ICU. HR, CVP, SVRI , GEDI values during the observation period were relatively stable.

Table 2 demonstrates established correlations between concentrations of NT-proBNP1, SVRI on days 2 and 5 of intensive treatment. No relationships between the levels of NT-proBNP, parameters of CHD and clinical laboratory parameters revealed.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

Таблица 1. NT-proBNP, центральная гемодинамика и клинико-лабораторные показатели у обследованных больных.

Table 1. NT-proBNP, central hemodinamics, clinical and laboratory parameters in examined patients.

Parameters	Values of parameters on the days of intensive treatment of CAP		
	1st	2nd	5th
NT-proBNP, pg/ml	—	783.5 (460.75; 4150.25)	537 (376.25; 1334)
MAP, mmHg	51.5 (44; 66.5)	75 (71; 79.5)*	79 (74; 84)**
HR, per min	105 (87; 122)	90.5 (78; 113)	92 (79.5; 103)
CVP, mmHg	9 (4.75; 11.25)	9.5 (6; 11.25)	8 (7.75; 10.25)
CI, l/min/m^2	1.42 (1.19; 1.78)	2.87 (2.46; 3.15)*	2.91 (2.31; 3.53)**
SVI, ml/m^2	18.5 (16.25; 21.53)	35.15 (29.75; 43.25)*	34.4 (26.75; 39.25)**
SVRI, dyn•s•cm^{-5}•m^2	1623.5 (993.8; 2499.8)	1814.5 (1552.7; 2272.5)	1871 (1478.2; 2509.7)
GEDI, ml/m^2	743 (620.25; 845.5)	816 (656.25; 876)	787 (722; 824.5)
GEF, %	14.5 (9.75; 19)	21 (19.5; 23.5)*	22 (16.5; 30.25)**
CFI, min^{-1}	1.65 (1.4; 2.295)	3.03 (2.75; 3.40)*	3.65 (2.99; 4.65)**#
CPI, wt/m^2	0.17 (0.14; 0.27)	0.47 (0.43; 0.55)*	0.58 (0.38; 0.61)**
EVLWI, ml/kg	10 (8.75; 11)	10.5 (8.75; 11)	7.5 (7; 9.25)**#
PaO_2/FiO_2, mmHg	190 (150; 236)	250 (200; 282.5)*	300 (300; 362.5)**#
SvO_2, %	69.5 (63.25; 73.5)	70.5 (69.5; 72.75)	77.5 (74.75; 80)**#
Lactate, mmol/l	2.8 (2.1; 4.5)	1.75 (1.275; 2.25)*	1.35 (1; 2.4)**
SOFA, score	10 (9; 12.75)	9 (8; 12.25)*	7.5 (6; 10.5)**#

Примечание. Здесь и для табл. 2, 3: расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах; Parameters — показатели. Здесь и для табл. 2: MAP, mmHg — АДср, мм рт. ст.; HR, per min — ЧСС, мин$^{-1}$; CVP, mmHg — ЦВД, мм рт. ст.; CI, l/min/m^2 — СИ, л/мин/м^2; SVI, ml/m^2 — ИУО, мл/м^2; SVRI, dyn•s•cm^{-5}•m^2 — ИОПСС, дин•с•см$^{-5}$•м^2; GEDI, ml/m^2 — ИГКДО, мл/м^2; GEF — ГФИС; CFI, min^{-1} — ИФС, мин$^{-1}$; CPI, wt/m^2 — ИМС, вт/м^2; EVLWI, ml/kg — ИВСВЛ, мл/кг; PaO_2/FiO_2, мм рт. ст.; SvO_2; Lactate, mmol/l — Лактат, ммоль/л; score — баллы; on the days of intensive treatment of CAP — по дням интенсивного лечения ВП. Values of parameters — значения параметров. * — отличия значимы (p<0,05) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 1-х и 2-х суток; ** — отличия значимы (p<0,05) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 5-х и 1-х суток; # — отличия значимы (p<0,05) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 5-х и 2-х суток.

Note. For Tables 1—3: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * — P<0.05 by Wilcoxon test, day 1 versus day 2; ** — P<0.05, Wilcoxon test, day 5 versus day 1; # — P<0.05, Wilcoxon test, day 5 versus day 2.

лечения существенно улучшались: на 2-е сутки повышались АДср, СИ, ИУО, ГФИС, ИФС, ИМС, PaO_2/FiO_2, а уровень лактатемии и оценка по SOFA — уменьшались. К 5-м суткам наблюдения значения АДср, СИ, ИУО, ГФИС и уровень лактатемии не изменялись по сравнению со значениями, зарегистрированными на 2-е сутки пребывания больных в ОР. Повышались ИФС, PaO_2/FiO_2 и SvO_2, а ИВСВЛ и оценка по SOFA снижались по сравнению со 1-и и 2-и сутками интенсивного лечения. ЧСС, ЦВД, ИОПСС и ИГКДО в течение периода наблюдения не изменялись.

Отметили корреляционные связи (табл. 2) между содержанием NT-proBNP$_1$ и ИОПСС на 2-е и 5-е сутки интенсивного лечения. Других взаимосвязей между содержанием NT-proBNP, параметрами ЦГД и клинико-лабораторными показателями невыявили.

Содержание NT-proBNP$_1$ имело выраженные корреляционные связи с показателями ЭхоКГ, характеризующими особенности функционирования правых отделов сердца (табл. 3): ППП и ДЛАс. Содержание NT-proBNP$_2$ также сохраняло корреляцию с ДЛАс. Значимых зависимостей между содержанием NT-proBNP и значениями КДОЛЖ и ФИЛЖ не было.

Дальнейший анализ показал, что у выживших больных (66,7%) концентрация NT-proBNP за 5 суток интенсивного лечения снижалась с 918 (560; 8501) до 391 (341; 1010) пг/мл (p=0,008). У

Concentrations of NT-proBNP$_1$ correlated with echocardiographic parameters that characterized features of the functioning of the right regions of the heart, RVd and PP (Table 3). NT-proBNP$_2$ and PP were also correlated. No significant relationship between the content and NT-proBNP values and LVEDd, LVEF was found.

Further analysis revealed that in survivors (66,7%) the NT-proBNP concentrations were significantly reduced from 918 (560; 8501) pg/ml to 391 (341; 1010) pg/ml (P=0.008). In deceased patients with CAP patients (32.3%) concentration of the biomarker did not change: 430 (394.5; 1565) pg/ml and 631 (600; 2715.5) pg/ml (P=0.248).

Importantly, in majority of patients with severe CAP who required both mechanical ventilation and sympathomimetic therapy, at admittance to ICU sharp NT-proBNP concentration was elevatedIn some cases, the level of the biomarker significantly exceeded high concentrations in NT-proBNP concentrations found in patients with coronary heart disease with decreased contractility of LV function [6]. Other authors have described that NT-proBNP concentration may exceed 20.000 pg / ml [22, 23], and BNP — 1000 pg / mL in patients with CAP [16]. However, more evidence has been published on a much smaller increases of NUP B-type in CAP patients [9, 12].

Most studies demonstrated that the highest possible values of NT-proBNP and/or the BNP are pre-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

Таблица 2. Корреляционные связи между NT-proBNP, параметрами центральной гемодинамики и клинико-лабораторными показателями у обследованных больных.
Table 2. Correlation of concentrations of NT-proBNP and parameters of central hemodinamics, and clinical and laboratory parameters in examined patients.

Parameters	Correlation with NT-proBNP on the days of intensive treatment of CAP			
		1st	2nd	5th
MAP, mmHg	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.02 (*P*>0.05)	r=0.42 (*P*>0.05)	r=0.34 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.00 (*P*>0.05)
HR, per min	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.53 (*P*>0.05)	r=-0.23 (*P*>0.05)	r=-0.10 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.39 (*P*>0.05)
CVP, mmHg	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.35 (*P*>0.05)	r=-0.15 (*P*>0.05)	r=-0.26 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.42 (*P*>0.05)
CI, l/min/m^2	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.53 (*P*>0.05)	r=0.56 (*P*>0.05)	r=0.22 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.42 (*P*>0.05)
SVI, ml/m^2	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.45 (*P*>0.05)	r=0.54 (*P*>0.05)	r=0.18 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.31 (*P*>0.05)
SVRI, dyn•s•cm^{-5}•m^2	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.41 (*P*>0.05)	r=-0.63 (*P*<0.05)	r=-0.58 (*P*<0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.25 (*P*>0.05)
GEDI, ml/m^2	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.14(*P*>0.05)	r=0.11 (*P*>0.05)	r=-0.16 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.29 (*P*>0.05)
GEF, %	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.37 (*P*>0.05)	r=0.10 (*P*>0.05)	r=0.22 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.29 (*P*>0.05)
CFI, min^{-1}	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.51 (*P*>0.05)	r=0.34 (*P*>0.05)	r=0.43 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.02 (*P*>0.05)
CPI, wt/m^2	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.29 (*P*>0.05)	r=0.52 (*P*>0.05)	r=0.23 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.35 (*P*>0.05)
EVLWI, ml/kg	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.003 (*P*>0.05)	r=0.21 (*P*>0.05)	r=-0.03 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.20 (*P*>0.05)
PaO_2/FiO_2, mmHg	$NT\text{-}proBNP_1$	r=-0.16 (*P*>0.05)	r=0.17 (*P*>0.05)	r=0.15 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=-0.06 (*P*>0.05)
SvO_2, %	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.04 (*P*>0.05)	r=0.12 (*P*>0.05)	r=0.41 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.24 (*P*>0.05)
Lactate, mmol/l	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.27 (*P*>0.05)	r=-0.23 (*P*>0.05)	r=-0.08 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.50 (*P*>0.05)
SOFA, score	$NT\text{-}proBNP_1$	r=0.09 (*P*>0.05)	r=-0.09 (*P*>0.05)	r=0.22 (*P*>0.05)
	$NT\text{-}proBNP_2$	—	—	r=0.34 (*P*>0.05)

Примечание. Correlation with — корреляция с.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и их корреляции с уровнем NT-proBNP.
Table 3. Parameters of echocardiography and their correlations with NT-proBNP levels.

Parameters	The median (25—75 percentiles)	Correlation with NT-proBNP	
		$NT\text{-}proBNP_1$	$NT\text{-}proBNP_2$
LVEDd, ml	100.5 (895; 151.75)	*r*=0.52 (*P*>0.05)	*r*=0.26 (*P*>0.05)
LVEF, %	49.5 (43.75; 52.75)	*r*=-0.11 (*P*>0.05)	*r*=-0.37 (*P*>0.05)
iLA, ml	55 (51; 88)	*r*=0.46 (*P*>0.05)	*r*=0.43 (*P*>0.05)
RV, cm^3	21.5 (18.25; 25)	*r*=0.89 (*P*>0.05)	*r*=0.56 (*P*>0.05)
RVd, cm	4.15 (4.025; 4.65)	*r*=0.06 (*P*>0.05)	*r*=0.49 (*P*>0.05)
PP, mmHg.	50.5 (41.5; 56.5)	*r*=0.64 (*P*>0.05)	*r*=0.68 (*P*>0.05)

Примечание. LVEDd, ml — КДОЛЖ, мл; LVEF — ФИЛЖ; iLA — ОЛП; RV, cm^3 — ПППП, $см^3$; RVd, cm — КДРПЖ, см; PP, mmHg — ДЛАс, мм рт. ст. The median (percentiles) — медиана (персентили).

умерших от ВП больных (32,3%) значения биомаркера не снижались: 430 (394,5; 1565) и 631 (600; 2715,5) пг/мл (*p*=0,248).

Можно отметить, что у большинства больных тяжелой ВП, требующей ИВЛ и симпатомиметической терапии, при поступлении в ОР выявили резко повышенные концентрации NT-proBNP. Причем в отдельных наблюдениях содержание биомаркера существенно превышало степень повышения концентрации NT-proBNP, описанную у больных ишемической болезнью

dictors of a lethal outcome of patients admitted to ICU [7, 9, 11, 22]. The results of our study suggest that not the increased level of NT-proBNP as determined at admission to ICU, but the dynamics of concentration of the biomarker in response to the start of intensive treatment might serve as informative prognostic marker of outcome. The maximum value of NT-proBNP was 26.400 pg / mL, however, following 5 days of intensive treatment the biomarker concentration decreased to 1010 pg / ml, the patient's condition had improved, and the outcome was quite favorable. At the same time,

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

сердца со снижением сократительной функции ЛЖ [6]. Ряд авторов указывают, что при ВП концентрация NT-proBNP может превышать 20000 пг/мл [22, 23], а BNP — 1000 пг/мл [16]. Однако чаще приводят данные о менее выраженном повышении содержания в крови НУП В-типа [9, 12].

Большинство исследователей считают, что максимально высокие значения концентрации NT-proBNP и/или BNP являются предикторами летального исхода ВП [7, 9, 11, 22]. Результаты нашего исследования дают основания полагать, что в отношении прогноза ВП большую роль играет не степень повышения концентрации NT-proBNP, зарегистрированная при поступлении в ОР, а динамика содержания биомаркера в ответ на начало интенсивного лечения. Максимальное значение концентрации NT-proBNP среди обследованных составило 26400 пг/мл, однако через 5 суток интенсивного лечения концентрация биомаркера в этом наблюдении снизилась до 1010 пг/мл, состояние больного улучшилось и исход оказался вполне благоприятным. Вместе с тем, обратило на себя внимание, что у умерших впоследствии больных концентрация NT-proBNP колебалась в пределах 359—2700 пг/мл, а через 5 суток составляла 631—4800 пг/мл. Сходную точку зрения высказали авторы [12], подчеркнувшие, что именно прирост, а не исходная степень повышения концентрации NT-proBNP, является предиктором ранней летальности больных с ВП.

Мы не отметили описанных [8, 9] корреляционных связей между тяжестью ВП, оцененной по шкале CURB-65, и содержанием NT-proBNP. Вероятно, это обусловлено тем, что в наше исследование не включали больных с оценкой по CURB-65 1—2 балла, т. е. коррелируемые показатели не варьировались в достаточном для выявления зависимости диапазоне.

Не выявили взаимосвязей между содержанием NT-proBNP и большинством параметров ЦГД, включая СИ и другие характеристики насосной функции сердца. Такое же отсутствие корреляций между состоянием кровообращения и концентрацией НУП В-типа у больных в критических состояниях, обусловленных заболеваниями легких, отметили Комаров С. А. и Киров М. Ю. [14]. Вместе с тем, у кардиологических и кардиохирургических больных зависимости между показателями насосной функции сердца и концентрацией NT-proBNP или BNP изучены в достаточной степени полно [4, 5, 10, 11, 24—26].

Полагаем, что причинами отмеченных различий являются особенности патогенеза нарушений кровообращения при ВП. Например, при ишемической болезни сердца (ИБС) вполне закономерны корреляционные связи

it has been noticed that in patients who died later, the NT-proBNP concentrations ranged from 359—2700 pg/ml, and after 5 days the concentration of the marker was 631—4800 pg / ml. A similar view was stressed by the authors [12], suggesting that it was an increase rather than the original amount of NT-proBNP concentration that might be considered as a predictor of early mortality in patients with CAP.

We did not notice described earlier [8, 9] correlation between the severity of CAP, estimated CURB-65, and concentration of NT-proBNP. This was probably due to the fact that in our study there were no patients with a score of 1—2 on CURB-65 scoring system, ie, correlated indices did not vary in a range sufficient to detect dependencies.

We did not reveal the relationship between concentration of NT-proBNP and the majority of CHD parameters, including CI and other characteristics of the pumping function of the heart. The same lack of correlation between the circulatory condition and concentration NUP B-type in patients in critical illness due to lung diseases were described by Komarov and Kirov [14]. However, in cardiac and cardiac surgery patients the relationship between the performance of the pumping function of the heart and the concentration of NT-proBNP and BNP were studied sufficiently completely [4—5, 10—11, 24—26].

We believe that specific features of pathogenesis of disorders of blood circulation in the CAP caused significant differences revealed in this study. For example, in a coronary heart disease (CHD) quite logical correlations of LVEF and CI with NUP B-type are evident. Increases in NT-proBNP and BNP concentrations might reflect volume overload of the left ventricle due to the damage of systolic function [24, 25]. Similar patterns are discerned in cardiopulmonary bypass surgeries in patients with coronary heart disease [4, 5, 27].

CAP features the essentially another version of CHD disorders, in which the leading role belongs to a pulmonary hypertension (PH), progressing with the development of ARDS [20, 28]. In our study, the elevated levels EVLWI and very low PaO_2/FiO_2, registered on days 1 or 2 of intensive treatment, were consistent with the criteria of ARDS [29]. It is known that patients with different variants of the PH are characterized by typical increase in concentration of NUP-type [10, 30]. Revealed correlations of NT-proBNP confirm this pattern. Presumably that PH is associated with altered RV and the development of tricuspid regurgitation is becoming evident [13]. The latter can be explained by the close correlation of NT-proBNP concentrations at admission and RVd, as measured by echocardiography. We could propose that the characteristics of a left ventricle echocardiography in examined patients were not correlated with concentration of NT-proBNP since patients with concomitant heart disease were not included into the study.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

ФИЛЖ и СИ с НУП В-типа. Прирост NT-содержания proBNP или BNP отражает объемную перегрузку ЛЖ на фоне нарушения его систолической функции [24, 25]. Аналогичные закономерности прослеживаются и при операциях с искусственным кровообращением по поводу ИБС [4, 5, 27].

Для ВП характерен принципиально другой вариант расстройства ЦГД, ведущая роль в котором принадлежит легочной гипертензии (ЛГ), прогрессирующей при развитии ОРДС [20, 28]. В настоящем исследовании повышенный уровень ИВСВЛ и крайне низкий PaO_2/FiO_2, зарегистрированные в 1—2-е сутки интенсивного лечения больных, вполне соответствуют критериям ОРДС [29]. Известно, что для больных с различными этиопатогенетическими вариантами ЛГ характерен прирост содержания НУП В-типа [10, 30]. Выявленные корреляционные связи с содержанием NT-proBNP вполне подтверждают эту закономерность. Возможно, на фоне ЛГ в основном нарушается функция ПЖ и становится вероятным развитие трикуспидальной регургитации [13]. Последняя может объяснить тесную корреляционную связь между содержанием NT-proBNP при поступлении и ППП, измеренной с помощью ЭхоКГ. Можно предположить, что ЭхоКГ-характеристики ЛЖ у обследованных больных не коррелировали с содержанием NT-proBNP, так как в исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями сердца.

Не вполне ясны причины обратных корреляционных связей между содержанием NT-proBNP при поступлении больных в ОР и значениями ИОПСС на 2-е и 5-е сутки интенсивного лечения. Можно предложить лишь гипотетический механизм, объясняющий такую взаимозависимость. Нельзя исключить, что перегрузка ПЖ, определяющая выброс НУП В-типа, была наиболее выражена у больных с тяжелой ВП, сопровождавшейся ЛГ и системной сосудистой недостаточностью [31] и, соответственно, снижением ИОПСС. Однако полагаем, что это предположение нуждается в дальнейших исследованиях, выполненных на большем клиническом материале.

It is not entirely clear, why the inverse correlations between concentrations of NT-proBNP at admission of patients in the ICU and SVRI values were identified on days 2 and 3 of intensive treatment. A hypothetical mechanism explaining this interdependence may be offered. It cannot be excluded that overloading of the RV, which determines the emission of NUP B-type, has been most pronounced in patients with severe CAP accompanied by PH, systemic vascular insufficiency [31] and, accordingly, reduced SVRI. However, we believe that this hypothesis requires further investigations using an extended clinical material.

Conclusion

Therefore, we found that the featured charcateristic of patients with severe CAP include significant increase in the blood concentration of NT-proBNP, which correlates with PP (direct connection) and SVRI (feedback), and does not depend on the parameters of overall pumping function of the heart and left ventricular systolic function, . There is reason to believe that the cause of growth in NT-proBNP level is the overload of the RV myocardium on the background of PH that is typical for ARDS. In a favorable course of CAP the concentration of cardiac biomarker is reducing. The absence of such dynamics may indicate poor prognosis of the disease.

Заключение

Таким образом, установили, что для больных тяжелой ВП характерно значимое повышение в крови концентрации NT-proBNP, которое коррелирует с ДЛАс (прямая связь) и ИОПСС (обратная связь) и не зависит от характеристик общей насосной функции сердца и систолической функции ЛЖ. Есть основания полагать, что причиной прироста уровня NT-proBNP является перегрузка миокарда ПЖ на фоне ЛГ, характерной для ОРДС. При благоприятном течении ВП на фоне интенсивного лечения концентрация кардиального биомаркера снижается. Отсутствие такой динамики может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Литература

1. *Мороз В.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В.* Анестетическое прекондиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 29—35. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-29
2. *Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А.* Сурфактантный протеин D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 11—17. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11
3. *Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М.* Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого ре-

References

1. *Moroz V.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Levikov D.I., Shaibakova V.L., Cherpakov P.A., Likhvantsev V.V.* Anesteticheskoe prekonditsionirovanie miokarda i nekotorye biokhimicheskie markery serdechnoi i koronarnoi nedostatochnosti posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Anesthetic-induced myocardial preconditioning and some biochemical markers for cardiac and coronary failures after aortocoronary bypass surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 29—35. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-29. [In Russ.]
2. *Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A.* Surfaktantnyi protein D—biomarker ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein D is a biomarker of acute respiratory distress syndrome. *General*

спираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 6—10. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10

4. *Козлов И.А., Харламова И.Е.* Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) как фактор риска у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 49—55. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49
5. *Козлов И.А., Буржунова М.Г., Чумаков М.В., Тимербаев В.Х.* Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 133—138. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-133
6. *Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю.* Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 38—42. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38
7. *Hodgson D., Nee P., Sultan L.* Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2012; 29 (10): 856—857. http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2012-201872.5. PMID: 23038723
8. *Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y., Lee C.C., Jo S.O., Rhee J.E., Jo Y.H., Suh G.J., Singer A.J.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2011; 28 (2): 122—127. http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383. PMID: 20511643
9. *Nowak A., Breidthardt T., Christ-Crain M., Bingisser R., Meune C., Tanglay Y., Heinisch C., Reiter M., Drexler B., Arenja N., Twerenbold R., Stolz D., Tamm M., Müller B., Müller C.* Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (4): 974—982. http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0824. PMID: 22135381
10. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr. Med. Assoc J.* 2008; 10 (2): 152—153. PMID: 18432033
11. *Xiao K., Su L.X., Han B.C., Yan P., Yuan N., Deng J., Li J., Xie L.X.* Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (5): 626—633. http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10. PMID: 24255776
12. *Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., Jennings L.C., Laing R., Murdoch D.R., Chambers S.T., Vettise D., Tuffery C.M., Hancox R.J.* Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62612. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612. PMID: 23667500
13. *Yildirim B., Biteker F.S., Başaran Ö., Alataş Ö.D., Acar E., Sözen H., Doğan V., Beydilli H., Çaylak S.D.* Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (11): 1672—1676. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.036. PMID: 26324003
14. *Комаров С.А., Киров М.Ю.* Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2015; 12 (5): 31—35.
15. *Rosay T., Bazire A., Diaz S., Clamens T., Blier A.S., Mijouin L., Hoffmann B., Sergent J.A., Bouffartigues E., Boireau W., Vieillard J., Hulen C., Dufour A., Harmer N.J., Feuilloley M.G., Lesouhaitier O.* Pseudomonas aeruginosa expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *MBio*. 2015; 6 (4): pii: e01033-15. http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01033-15. PMID: 26307165
16. *Sakamoto D., Sakamoto S., Kanda T.* Validation of circulating BNP level >1000 pg/ml in all-cause mortality: a retrospective study. *J. Int. Med. Res.* 2015; 43 (4): 583—591. http://dx.doi.org/10.1177/0300060515583077. PMID: 26111773
17. *Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y.* Biomarkers and heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2927—2935. PMID: 25339488
18. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368—1377. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169
19. *Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А.* Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18—24. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24
20. *Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А., Саликов А.В.* Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при внебольничной пневмонии различной тяжести течения. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 23—32. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32

Reanimatology]. 2013; 9 (4): 11—17. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11. [In Russ.]

3. *Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M.* Novye diagnosticheskie kandidatnye molekulyarnye biomarkery ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 6—10. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10. [In Russ.]
4. *Kozlov I.A., Kharlamova I.E.* Povyshennyi uroven natriiureticheskogo peptida B-tipa (NT-proBNP) kak faktor riska u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Increased B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level as a risk factor in cardiosurgical patients. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 49—55. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49. [In Russ.]
5. *Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbaev V.Kh.* Perioperatsionnaya dinamika i klinicheskaya znachimost soderzhaniya natriiureticheskogo peptida B-tipa v krovi kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The perioperative changes in and clinical value of B-type natriuretic peptide levels in the blood of cardiosurgical patients. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 133—138. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-133. [In Russ.]
6. *Moroz V.V., Nikiforov Yu.V., Krichevsky L.A., Aseyev V.M., Guseva O.G., Burzhunova M.G., Rybakov V.Yu.* Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bolnykh so snizhennoi fraktsiei izgnaniya levogo zheludochka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The significance of the cardiac peptide NT-proBNP in the assessment of risk for myocardial revascularization in patients with decreased left ventricular ejection fraction. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 38—42. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38. [In Russ.]
7. *Hodgson D., Nee P., Sultan L.* Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2012; 29 (10): 856—857. http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2012-201872.5. PMID: 23038723
8. *Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y., Lee C.C., Jo S.O., Rhee J.E., Jo Y.H., Suh G.J., Singer A.J.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2011; 28 (2): 122—127. http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383. PMID: 20511643
9. *Nowak A., Breidthardt T., Christ-Crain M., Bingisser R., Meune C., Tanglay Y., Heinisch C., Reiter M., Drexler B., Arenja N., Twerenbold R., Stolz D., Tamm M., Müller B., Müller C.* Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (4): 974—982. http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0824. PMID: 22135381
10. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr. Med. Assoc J.* 2008; 10 (2): 152—153. PMID: 18432033
11. *Xiao K., Su L.X., Han B.C., Yan P., Yuan N., Deng J., Li J., Xie L.X.* Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (5): 626—633. http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10. PMID: 24255776
12. *Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., Jennings L.C., Laing R., Murdoch D.R., Chambers S.T., Vettise D., Tuffery C.M., Hancox R.J.* Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62612. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612. PMID: 23667500
13. *Yildirim B., Biteker F.S., Başaran Ö., Alataş Ö.D., Acar E., Sözen H., Doğan V., Beydilli H., Çaylak S.D.* Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (11): 1672—1676. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.036. PMID: 26324003
14. *Komarov S.A., Kirov M.Yu.* Otsenka vzaimosvyazi biomarkera NT-proBNP s pokazatelyami gemodinamiki i vnesosudistoi vody legkikh u patsientov s ostrym respiratornym distress-sindromom. [Assessment of the relationship of biomarker NT-proBNP with hemodynamics and extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (5): 31—35. [In Russ.]
15. *Rosay T., Bazire A., Diaz S., Clamens T., Blier A.S., Mijouin L., Hoffmann B., Sergent J.A., Bouffartigues E., Boireau W., Vieillard J., Hulen C., Dufour A., Harmer N.J., Feuilloley M.G., Lesouhaitier O.* Pseudomonas aeruginosa expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *MBio*. 2015; 6 (4): pii: e01033-15. http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01033-15. PMID: 26307165
16. *Sakamoto D., Sakamoto S., Kanda T.* Validation of circulating BNP level >1000 pg/ml in all-cause mortality: a retrospective study. *J. Int. Med. Res.* 2015; 43 (4): 583—591. http://dx.doi.org/10.1177/0300060515583077. PMID: 26111773

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

21. *Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., LeJemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators.* Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340—348. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060. PMID: 15261929
22. *Lin S.C., Tsai Y.J., Huang C.T., Kuo Y.W., Ruan S.Y., Chuang Y.C., Yu C.J.* Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013; 18 (6): 933—941. http://dx.doi.org/10.1111/resp.12096. PMID: 23600467
23. *Nowak A., Breidthardt T., Dejung S., Christ-Crain M., Bingisser R., Drexler B., Meune C., Marono D., Mosimann T., Müller B., Müller C.* Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 419: 67—72. http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.014. PMID: 23415693
24. *Козлов И.А., Харламова И.Е., Кричевский Л.А.* Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (3): 24—28. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24
25. *Chello M., Mastroroberto P., Perticone F., Cirillo F., Bevacqua E., Olivito S., Covino E.* Plasma levels of atrial and brain natiuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (1): 140—146. PMID: 11423287
26. *Козлов И.А., Харламова И.Е.* Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 89—97. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89
27. *Crescenzi G., Landoni G., Bignami E., Belloni I., Biselli C., Rosica C., Guarracino F., Marino G., Zangrillo A.* N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 147—150. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.10.002. PMID: 19103499
28. *Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P.* Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 28. http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6. PMID: 25593744
29. *Мороз В.В., Голубев А.М.* Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5—6): 5—9. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9
30. *Ten Kate C.A., Tibboel D., Kraemer U.S.* B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10): 1267—1275. http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2619-0. PMID: 26298682
31. *Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T.* Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63 (8): 698—702. http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.095562. PMID: 18492742

Поступила 29.01.16

17. *Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y.* Biomarkers and heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2927—2935. PMID: 25339488
18. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368—1377. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169
19. *Avdeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A.* Optimizatsiya monitoringa gemodinamiki bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Optimization of hemodynamic monitoring in patients with severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 18—24. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24. [In Russ.]
20. *Avdeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A., Salikov A.V.* Tsentralnaya gemodinamika i indeks vnesosudistoi vody legkikh pri vnebolnichnoi pnevmonii razlichnoi tyazhesti techeniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Central hemodynamics and extravascular lung water index in varying degrees of community-acquired pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (4): 23—32. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32. [In Russ.]
21. *Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., LeJemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators.* Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340—348. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060. PMID: 15261929
22. *Lin S.C., Tsai Y.J., Huang C.T., Kuo Y.W., Ruan S.Y., Chuang Y.C., Yu C.J.* Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013; 18 (6): 933—941. http://dx.doi.org/10.1111/resp.12096. PMID: 23600467
23. *Nowak A., Breidthardt T., Dejung S., Christ-Crain M., Bingisser R., Drexler B., Meune C., Marono D., Mosimann T., Müller B., Müller C.* Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 419: 67—72. http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.014. PMID: 23415693
24. *Kozlov I.A., Kharlamova I.E., Krichevsky L.A.* Predoperatsionnyi uroven natriiureticheskikh peptidov B-tipa i rezultaty kliniko-funktsionalnogo obsledovaniya kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The preoperative level of B-type natriuretic peptides and the results of clinical and functional studies of cardiosurgical patients. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (3): 24—28. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24. [In Russ.]
25. *Chello M., Mastroroberto P., Perticone F., Cirillo F., Bevacqua E., Olivito S., Covino E.* Plasma levels of atrial and brain natiuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (1): 140—146. PMID: 11423287
26. *Kozlov I.A., Kharlamova I.E.* Natriiureticheskie peptidy: biokhimiya, fiziologiya, klinicheskoe ispolzovanie. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 89—97. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89. [In Russ.]
27. *Crescenzi G., Landoni G., Bignami E., Belloni I., Biselli C., Rosica C., Guarracino F., Marino G., Zangrillo A.* N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 147—150. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.10.002. PMID: 19103499
28. *Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P.* Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 28. http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6. PMID: 25593744
29. *Moroz V.V., Golubev A.M.* Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (5—6): 5—9. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9. [In Russ.]
30. *Ten Kate C.A., Tibboel D., Kraemer U.S.* B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10): 1267—1275. http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2619-0. PMID: 26298682
31. *Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T.* Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63 (8): 698—702. http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.095562. PMID: 18492742

Submited 29.01.16

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА РАСХОД ЭНЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

А. Н. Шмаков[1,2], Н. Л. Елизарьева[1,2], А. В. Касымов[3]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет,
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
[2] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130
[3] Городской перинатальный центр,
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Лежена, д. 32

Relations of Nosological Factors and Energy Expenditure in Newborns

A. N. Shmakov[1,2], N. L. Elizar'eva[1,2], V. A. Kasymov[3]

[1] Novosibirsk state medical university,
52, Krasny prospect, Novosibirsk 630091, Russia
[2] Novosibirsk state regional hospital,
130, Nemirovicha-Danchenko Str., Novosibirsk 630087, Russia
[3] City Perinatal Centre, Novosibirsk, Russia
32, Lezhena Str., Novosibirsk 630089, Russia

Цель. На основе непрямой калориметрии установить наличие, характер и значимость влияния нозологических факторов на обмен энергии у тяжелобольных новорожденных.

Материалы и методы. Методом непрямой калориметрии провели определение истинного расхода энергии у новорожденных, получавших искусственную вентиляцию легких по поводу интранатальной постаноксической энцефалопатии (19 человек), тяжелого сепсиса (15 человек), оперированных по экстренным показаниям (19 человек). Потребление энергии в покое определяли на этапе начала интенсивной терапии и в динамике через 48 часов. Влияние фактора седации в группах было одинаковым.

Результаты. Обмен энергии на первом этапе у всех новорожденных характеризовался гипометаболизмом. При поражении центральной нервной системы повышен анаэробный метаболизм, основной используемый субстрат — глюкоза; при сепсисе самый длительный гипометаболизм, снижена утилизация лактата, основной энергетический субстрат — липиды; в раннем послеоперационном периоде снижение расхода энергии исчезало по мере элиминации анестетиков и не связано с преимущественным окислением глюкозы или липидов.

Заключение. Энергетический гипометаболизм может рассматриваться как типичный ответ организма новорожденного на перенесенную агрессию. Острые постгипоксические поражения головного мозга у новорожденных характеризовались высокой активностью перекисного окисления на фоне гипометаболизма. Для тяжелого сепсиса новорожденных было характерно замедленное восстановление аэробного метаболизма и интенсивности расхода энергии. Ранний послеоперационный период у новорожденных характеризовался глубоким ятрогенным гипометаболизмом с быстрой нормализацией расхода энергии.

Ключевые слова: *расход энергии в покое; базальный метаболизм; новорожденные*

Purpose. With the aid of indirect calorimetry, to evaluate whether the nosological factors affect energy exchange in severely ill newborns.

Materials and methods. Indirect calorimetry was employed to determine the true energy expenditure in newborns under the mechanical ventilation because of intranatal post-anoxia encephalopathy (*n*=19), severe sepsis (*n*=18), and urgent surgery (*n*=19). Energy expenditure at rest was estimated at the beginning of intensive therapy and in in 48 hours. Sedation in groups was similar.

Адрес для корреспонденции:

Алексей Шмаков
E-mail: alsmakodav@yandex.ru

Correspondence to:

Mr. Aleksei Shmakov
E-mail: alsmakodav@yandex.ru

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

Results. At the first stage, the energy exchange in all newborns was characterized by hypometabolism. In cases of damage of the central nervous system the anaerobic metabolism was increased, and the principal used substrate was glucose; the most prolonged hypometabolism was revealed in newborns with sepsis, in which the utilization of lactate was decreased, and the main energetic substrate were lipids; in early postoperative period, the decrease in energy expenditure was not associated with preferential oxidation of glucose or lipids, and disappeared due to elimination of anesthetics.

Conclusion. Energetic hypometabolism can be considered as a main reaction of the newborn organism to previous invasion. Acute post-hypoxic brain damage in newborns is characterized by high activity of peroxidation associated with hypometabolism. For newborns with severe sepsis a slow recovery of aerobic metabolism and intensity of energy expenditure were evident. Early post-operative period in newborns was characterized by profound iatrogenic hypometabolism with fast normalization of energy expenditure.

Key words: *resting energy expenditure; basal metabolism; newborns*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

Введение

В результате быстрого роста потребность новорожденных в питательных веществах и энергии выше, чем в другие периоды жизни человека. По классическим данным Sinclair J.C. [1] в периоде новорожденности основной (базовый) обмен (ОО) составляет 49—60 ккал/кг•сутки. Для объективной оценки энергетического обмена предпочтительно использовать расчеты истинных затрат энергии в покое по формуле Вейра [2], основанной на измерении потребления кислорода и продукции углекислоты (непрямая калориметрия), или уравнению Фика, отражающему сердечный выброс и артериовенозную разницу насыщения гемоглобина кислородом. Расход энергии в покое, resting energy expenditure (REE), прямо пропорционален мышечной массе [3—5], в идеале стремясь к уровню ОО. Логично предположить, что тяжело текущие заболевания повышают расход энергии на уровень, необходимый для адекватного противодействия факторам патогенеза. Действительно, было показано, что потребности в энергии и белке у взрослых с бактериальным сепсисом увеличились на 150% от нормальной скорости основного метаболизма [6]. Bruder N. et al [7] измерили REE косвенной калориметрией у 24 пациентов с черепно-мозговой травмой и показали, что седация снизила REE пропорционально снижению температуры тела, которая остается главным результирующим фактором REE. Инфекция, согласно тем же авторам, повышает REE независимо от температуры тела. Типичным ответом на перенесенный эпизод хирургической агрессии у взрослых считается повышение расхода энергии в покое выше уровня основного обмена, а у детей констатируется отсутствие значимых изменений REE [5, 8]. Powis и другие, [9] в пилотном исследовании заметили, что REE и белковый обмен были одинаковы во время острой стадии и в стадии восстановления при некротическом энтероколите новорожденных. Chwals W.J. [10], при измерении REE в послеоперационном периоде у новорожденных с некротизирующим энтероколитом, показал,

Introduction

As a result of a quick growth the need of newborns in nutrients and energy is higher than in other periods of human life. According to classical data by Sinclair J.C. [1], in the neonatal period the main (basic) exchange (BE) is 49—60 kcal/kg per 24-hours. For objective evaluation of an energetic exchange it seems most preferable to use indexes of true energy expenditure at rest according to Veyra formula [2] that is based on the measurement of oxygen consumption and carbon dioxide production (indirect calorimetry), or Fick's equation reflecting the cardiac output and arterial and venous difference of hemoglobin oxygen saturation. Resting energy expenditure (REE) is in direct proportion to muscle mass [3—5] tending to BE level as an ideal. It is logical to suppose that severe diseases increase energy expenditure at a level, which is necessary for adequate reaction to pathogenic factors. Indeed, it was shown that energy and protein requirements in adults with bacterial sepsis increased to 150% from the normal speed of basic metabolism[6]. Bruder N. et al [7] measured REE of indirect calorimetry in 24 patients with cranio-cerebral injury and estimated that sedation decreased REE proportionally to the decrease of a body temperature that is the main resulting factor of REE. Infection according to the same authors increases REE independently on body temperature. A typical response to a withstand episode of surgical assault in adults is an increase of resting energy expenditure more than level of essential exchange, but in children the absence of significant changes of REE has been observed [5, 8]. Powis and others [9] found in a pilot study that REE and protein exchange were similar during acute stage and at the stage of relief in case of necrotic enterocolitis in newborns. Chwals W.J. [10], measuring REE in postoperative period of newborns with necrotizing enterocolitis, showed that REE was significantly lower than measures predicted with equations taking into account the theoretical increasing of energetic metabolism following a stress and critical condition. Kinetics of protein and energetic metabolism were like those in full-term infants experi-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

что REE был значительно ниже величин, предсказанных уравнениями, принимающими во внимание теоретическое увеличение энергетического метаболизма, следующего за стрессом или критическим состоянием. Кинетика белкового и энергетического метаболизма были подобны тем, о которых сообщают у доношенных детей, получающих длительное парентеральное питание [5]. В другом исследовании методом непрямой калориметрии было показано, что REE у новорожденных после острой интранатальной гипоксии головного мозга был снижен прямо пропорционально массе при рождении. При этом инерция восстановления отражала темп смены гликолитического типа обмена энергии на аэробный. Отметили высокие значения респираторного коэффициента (RQ), связывая их с усиленной утилизацией головным мозгом глюкозы в периоде реперфузии [11]. Briassoulis G. [12] предположил, что снижение базальной скорости метаболизма может быть прогностическим фактором смертности. Другие исследования показали снижение основного обмена у больных детей, не ассоциированное с риском смерти [13]. Таким образом, несмотря на исследования нарушений обмена у новорожденных [14, 15], приходится признать, что единого мнения о количественных изменениях, диагностической и прогностической ценности REE при тяжелых заболеваниях у новорожденных нет.

Цель исследования — на основе непрямой калориметрии установить наличие, характер и значимость влияния нозологических факторов на обмен энергии у тяжелобольных новорожденных.

Материал и методы

В обсервационном исследовании из числа новорожденных, получавших лечение в 2011—2012 годах, выделено 3 группы: группа 1 — 19 человек с острой постишемической энцефалопатией вследствие интранатальной гипоксии без сопутствующей и сочетанной патологии; группа 2 — 15 человек с тяжелым сепсисом, подтвержденным прокальцитониновым тестом (более 5 нмоль/мл); группа 3 — 19 человек, прооперированных по поводу пороков развития пищеварительного тракта. Критерии исключения: масса при рождении менее 1000 г; отсутствие необходимости респираторной терапии или срок искусственной вентиляции легких менее 48 часов; смерть в пределах 48 часов с момента поступления; сопутствующая патология, сравнимая по тяжести с основным заболеванием; необходимость FiO_2 более 0,5 во время отбора проб экспираторного газа. Группы сопоставимы по гендерному распределению и числу недоношенных детей с массой менее 1500 г при рождении (табл. 1). Седация у всех участников обеспечивалась инфузией фентанила с целевой оценкой по шкале «N-PASS» в интервале от -1 до -3 баллов. Все участники получали глюкозу парентерально 2,5—3,0 г/кг в сутки, полуэлементные смеси в назогастральный или назоеюнальный зонд в количестве не более 15 мл/кг в сутки и не получали липидные

encing prolonged parenteral feeding [5]. In other study with the aid of indirect calorimetry it was found that REE in newborns after the acute intranatal cerebral hypoxia decreased in direct proportion to the body mass at birth. In this case the inertness of recovery process reflected the time of change from glycolitic type of energy exchange to aerobic typeHigh indices of respiratory coefficient were noticed that were presumably linked to intensive utilization of glucose by the brain during a reperfusion[11]. Briassoulis G. [12] suggested that the decrease of basal speed of metabolism can be a predictive factor of death rate. Other researches demonstrated that the decrease of principal exchange in sick children did not associate with a death risk [13]. There are a lot of studies of metabolic disorders in newborn [14, 15], but it should be stated that in case of severe diseases in newborns there is no the only opinion about quantitative alterations, diagnostic and prognostic value of REE.

Purpose of study — with the aid of indirect calorimetry to estimate a presence, nature and significance of nosological factors that might affect an energy exchange in seriously ill newborns.

Materials and Methods

In an observational study that uses available data on newborns treated in 2011—2012 yrs three groups of newborns were selected: I group — 19 persons with acute postishemic encephalopathy due to intranatal hypoxia without co-morbidity and concomitant pathology; II group — 15 persons with severe sepsis confirmed by a procalcitonin test (more than 5 nM/ml); III group — 19 persons that undergone surgery because of defects of development of the digestive tract. Exclusion criteria: birth weight less than 1000 g; absence of a need in respiratory therapy or the period of mechanical lung ventilation was less than 48 hours; the death within 48 hours after admission; coexisting damage comparable in its severity with a primary disease; a need in FiO_2 more than 0.5 during harvesting of expiratory gas samples. Groups were comparative by gender and numbers of preterm infants with a body mass less than 1500 g at birth (Table 1).

Sedation of participants was performed by fentanyl infusion with objective value according to scale «N-PASS» in intervals from -1 to -3 points. All participants received glucose parenterally at a dose of 2,5—3,0 g/kg during 24-hour period, half-element mixtures in nasogastric and nasojejunal tube in amount not exceeding 15 ml/kg during 24 hours. No lipid emulsions were administered during the study. Non-compliance of any of these conditions was also a criterion for exclusion. Analyzed indices: production of carbon dioxide (VCO_2), l/kg, during 24 hours; oxygen consumption (VO_2), l/kg, during 24-hour period; resting energy expenditure (REE), kcal/ kg, per 24 hours; respiratory coefficient (RQ); concentration of lactate in plasma, mmol/L. Generally accepted value of basal metabolism for newborns 48—52 kcal/kg per 24 hours was considered as a conditional normal level of REE value.

True resting energy expenditure was estimated by instrumental complex including following blocks: oxymeter, capnometer, mixing chamber with vapor extrac-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

Таблица 1. Распределение участников исследования в выделенные группы.
Table 1. Distribution of participants of the study in branching-off groups.

Body mass (g)	Distribution of patients to groups					
	1 (*n*=19)		2 (*n*=15)		3 (*n*=19)	
	boys	girls	boys	girls	boys	girls
1000—1499	2	2	2	3	5	3
1500—2000	4	4	2	2	2	3
>2000	5	2	2	4	5	1
Total	11	8	6	9	12	7

Примечание. Здесь и для табл. 2: Groups — группы; Body mass (g) — масса тела (гр); boys — мальчики; girls — девочки; Total — всего. $p>0,05$ — статистически значимых межгрупповых различий нет (точный критерий Фишера).
Note. $P>0.05$ between any group (by Fisher's exact test).

Таблица 2. Динамика регистрируемых показателей у новорожденных в выделенных группах на этапах исследования ($M\pm\sigma$)
Table 2. Dynamics of registered indixes in newborns in branching-off groups depending on the stage of a study ($M\pm\sigma$).

Indexes	Values of indexes on the stages of study in groups					
	Stage 1			Stage 2		
	1 (*n*=19)	2 (*n*=15)	3(*n*=19)	1 (*n*=19)	2 (*n*=15)	3 (*n*=19)
VCO_2 (l/kg•24-h.)	4.45±1.634	3.16±1.245	1.97±0.367***	5.97±3.128*	3.63±1.023#	6.47±2.69*
VO_2 (l/kg•24-h.)	5.65±2.798	4.42±1.915	2.42±0.486***	6.25±2.483	4.58±1.648#	8.05±3.372*
REE (kcal/kg•24-h.)	26.0±9.954	20.59±8.73	11.6±2.303***	30.7±12.56	21.85±7.453#	38.5±16.14*
RQ	0.84±0.121	0.74±0.128**	0.82±0.037	0.97±0.311	0.82±0.111	0.81±0.051
Lactate (mmol/l)	3.96±2.792	6.21±3.288**	7.11±2.444**	3.1±2.377	4.99±3.967	2.5±0.762*##

Примечание. Indexes — показатели; Values of indexes in groups on the stages of study — значения показателей в группах на этапах исследования; REE — расход энергии в покое; RQ — респираторный коэффициент; Lactate — лактат; kg — кг; h — час; kcal — ккал; mmol/l — ммоль/л. * — достоверные изменения показателя в данной группе по сравнению с предыдущим этапом (критерий Уилкоксона, p<0,05); ** — значимые отличия от показателя в группе 1 на 1-м этапе; *** — отличия от показателя в группах 1 и 2 на 1-м этапе; # — значимые отличия от показателя в группе 1 на 2-м этапе; ## — отличия от показателя в группах 1 и 2 на 2-м этапе (критерий Крускала — Уоллиса; критерий Данна; p<0.05).
Note: REE — resting energy expenditure; RQ — respiratory quotient. * — $P<0.05$ compared to with the previous stage (Wilcoxon). ** — significant differences of indixes from the 1 group at the stage 1; *** — differences of indixes from the 1and 2 groups on the stage 1; # — significant differences of indices from the 1 group at a stage 2; ## — differences of the indices from the 1 and 2 groups on the stage 2 (Kruskal-Wallis test; Dunn's test; $P<0.05$).

эмульсии в период исследования. Невыполнение любого из этих условий также было критерием исключения. Анализируемые показатели: продукция углекислого газа (VCO_2) л/кг•сутки; потребление кислорода (VO_2) л/кг•сутки; расход энергии в покое (REE) ккал/кг•сутки; респираторный коэффициент (RQ); концентрация лактата в плазме (ммоль/л). Условной нормой REE считали общепризнанную величину базального метаболизма для новорожденных 48—52 ккал/кг•сутки.

Истинный расход энергии в покое определяли приборным комплексом, включающим блоки: оксиметр, капнометр, камера смешения с системой удаления паров воды, компьютер. Для расчетов использовали формулу Вейра:

$$REE = 3,9VO_2 + 1,1VCO_2.$$

Результаты измерений фиксировали на этапах: этап 1 — в течение 1 часа с момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии; этап 2 — через 48 часов с момента поступления. Для статистического анализа использовали непараметрические критерии. Полученные результаты, представленные в виде средних и стандартных отклонений, приведены в таблице 2. Как видно, группы существенно отличались по регистрируемым параметрам.

tion system, computer. For calculation the Weir formula was used:

$$REE = 3,9VO_2 + 1,1VCO_2.$$

Results of measurements were registered at following stages: stage I — during 1 hour from the moment of patient's admission to the resuscitation and intensive care unit; stage II — 48 hours after the admission. Statistics included the use of non-parametric criteria. Results were represented as averages and standard deviations as shown in Table 2. It is seen that groups were significantly different in relation to registered parameters.

Results and Discussion

In children who had undergone acute intranatal cerebral hypoxia (I group) oxygen consumption at the first stage was the highest in all cases, and at the second stage it was increased further but statistical significance was lacking. Production of CO_2 in this group also was the highest at the first stage and at the second one it was increased significantly ($P<0.05$). In both stages carbohydrates were main substrates of oxidation because the averages for RQ

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

Результаты и обсуждение

У детей, перенесших острую интранатальную церебральную гипоксию (группа 1) потребление кислорода на 1-м этапе было самым высоким во всей выборке, а на 2-м этапе еще более выросло, но статистически незначимо. Продукция CO_2 в этой группе также была самой высокой на первом этапе, а на втором — статистически значимо увеличилась. На обоих этапах основным субстратом окисления были углеводы, поскольку RQ составил, в среднем, 0,84 (этап 1) и 0,97 (этап 2). При этом концентрация лактата в плазме, незначительно повышенная на этапе 1, почти не снизилась на этапе 2, то есть, значительная часть углеводов утилизирована до лактата и мало участвовала в процессе окислительного фосфорилирования. REE на первом этапе не превышала 50—54% нормального основного обмена, а на втором этапе — 60—65% этой условной нормы.

Для новорожденных с тяжелым сепсисом (группа II) был специфичен метаболический «консерватизм». Действительно, низкие значения потребления кислорода и продукции углекислоты в этой группе были характерны для обоих этапов. Низкий RQ отражал приоритет липидов в качестве энергетического субстрата. Высокий уровень лактата плазмы был характерен для обоих этапов с незначительным снижением на вторые сутки наблюдения. Значения REE на этапе 1 в данной группе минимальны для всей выборки (40—44% от условной нормы основного обмена), а на этапе 2 практически не изменились (42—46% нормы).

Новорожденные в раннем послеоперационном периоде (группа III) продемонстрировали самые низкие во всей выборке значения VO_2, VCO_2, REE и самое высокое значение концентрации лактата в плазме на этапе 1, но и самую быструю нормализацию этих показателей на этапе 2, причем REE на втором этапе составлял не менее 80% условной нормы.

Обмен энергии в группе новорожденных, перенесших острую интранатальную церебральную гипоксию, в целом можно охарактеризовать, как преимущественно анаэробный с замедленным восстановлением аэробного окисления (медленная утилизация лактата).

Энергетический гипометаболизм, наиболее выраженный и стойкий в группе II, мог быть обусловлен низким потреблением кислорода, однако нам кажется более важным, что сепсис у новорожденных протекает в условиях сниженных функций печени, в частности, угнетения ресинтеза глюкозы из лактата. Таким образом, энергетический обмен в группе новорожденных, страдающих острым тяжелым сепсисом, характеризовался глубоким длительным гипометаболизмом в сочетании

were 0.84 (stage I) and 0.97 (stage II). In these cases concentration of lactate in plasma insignificantly increased in patients during the first stage whereas no decrease was determened at the second stage, it means that the considerable part of carbohydrates was utilized to lactate and contribute little to the process of oxidative phosphorylation. REE at the first stage did not exceed 50—54% of normal (basi) exchange, at the second stage it comprized only 60—65% of this conditioned norm.

For newborns with severe sepsis (II group), the metabolic «conservatism» was specific. Indeed, low indices of oxygen consumption and carbon dioxide production in this group became evident in both stages. Low RQ reflected the priority of lipids as an energetic substrate. High level of plasma lactate was typical for both stages, with insignificant decrease on the second stage during the 24-hour observation period. Indices for REE at the I stage in this group were minimal for all patients (40—44% from conditioned norm of a basic exchange); however, at the second stage there was practically no differences between groups (42—46% of norm).

Newborns in early post-operative period (III group) showed the lowest indices of VO_2, VCO_2, REE in all specimens and the highest indices of lactate concentration in plasma at the first stage; the fastest normalization of these indices at the second stage was found. Moreover, the REE at the second stage constituted not less than 80% of conditioned norm.

Energy exchange in the group of newborns who had acute intranatal cerebral hypoxia in general can be characterized as predominantly anaerobic hypoxia with delayed recovery of aerobic oxidation (slow lactate utilization).

Energetic hypometabolism, which is dominated and persisted in the II group, could be due to low oxygen consumption. It Importantly, sepsis in newborns occurs under conditions of decreased hepatic functions, specifically, depressed glucose synthesis from lactate. Therefore, the energetic exchange in the group of newborns suffering from acute severe sepsis was characterized with deep prolonged hypometabolism in connection with decreasing the periods of glucose utilization and its synthesis from lactate.

In the III group the most significant factors of decreasing the energy expenditure were factors of surgical invasion: trauma, necessity of profound intraoperative analgesia and sedation, unintentional hypothermia. These factors were identified with the recovery of resting energy expenditure level normal for newborns according to the basic exchange. Post-surgery pain could be an additional factor for increasing the energy expenditure at the first stage of post-operative period, however, this aspect has not been examined during the study.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

со снижением темпов утилизации глюкозы и ресинтеза глюкозы из лактата.

В группе III самыми существенными факторами снижения расхода энергии были факторы хирургической агрессии: травма, необходимость глубокой интраоперационной анальгезии и седации, непреднамеренная гипотермия. Прекращение действия этих факторов совпадало с восстановлением нормального для новорожденных уровня расхода энергии в покое, соответствующего основному обмену. Не исключено, что дополнительным фактором повышения расхода энергии на втором этапе послеоперационного периода могла быть послеоперационная боль, но этот аспект мы не изучали.

Заключение

Гипометаболизм был общим признаком для всех групп, что, без сомнения, было связано как с тяжестью патологии, так и с поддержанием седации. Однако выявлены специфические различия в глубине и продолжительности гипометаболизма в зависимости от характера патологии.

1. Энергетический гипометаболизм может рассматриваться как типичный ответ организма новорожденного на перенесенную агрессию.

2. Острые постгипоксические поражения головного мозга у новорожденных характеризуются высокой активностью перекисного окисления на фоне гипометаболизма.

Conclusion

Hypometabolism was a general pattern for all patients. There is no doubt that it stems from both the severity of pathology and upport of sedation. However, specific differences in level and duration of hypometabolism were rebvealed depending on the pathological features described in the study. The main conclusions include the following:

1. Energetic hypometabolism can be considered as a typical reaction of the newborn organism to previous invasion.

2. Acute post-hypoxic brain damages in newborns were characterized by high activity of peroxidation associated with a hypometabolism.

3. In newborns with severe sepsis a slow recovery of aerobic metabolism and intensity of energy expenditure were represented as main features.

4. Early post-operative period in newborns was characterized by profound iatrogenic hypometabolism with fast normalization of energy expenditure.

3. Для тяжелого сепсиса новорожденных характерно замедленное восстановление аэробного метаболизма и интенсивности расхода энергии.

4. Ранний послеоперационный период у новорожденных характеризуется глубоким ятрогенным гипометаболизмом с быстрой нормализацией расхода энергии.

Литература

1. *Sinclair J.C. (ed.)*. Temperature regulation and energy metabolism in the newborn. New York: Grune and Stratton; 1978: 187.
2. *Weir J.B*. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* 1949; 109 (1–2): 1–9. http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004363. PMID: 15394301
3. *Bauer J., Teufel U., Maser-Gluth C., Doege C.* Effects of budesonide inhalation on energy expenditure, somatic grouth and salivary cortisol levels in preterm infants with chronic lung disease. *Horm. Res.* 2009; 72 (3): 146–152. http://dx.doi.org/10.1159/000232488. PMID: 19729945
4. *McHoney M., Eaton S., Pierro A.* Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2009; 19 (5): 275–285. http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1241192. PMID: 19830630
5. *Pierro A., Eaton S.* Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008; 17 (4): 276–284. http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.07.006. PMID: 19019296
6. *Long C.L., Schaffel N., Geiger J.W., Schiller W.R., Blakemore W.S.* Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 1979; 3 (6): 452–456. http://dx.doi.org/10.1177/014860717900300645 2. PMID: 575168
7. *Bruder N., Raynal M., Pellissier D., Courtinat C., François G.* Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (3): 568–572. http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199803000-00033. PMID: 9504588
8. *Kinney J.M., Duke J.H.Jr., Long C.L., Gump F.E.* Tissue fuel and weight loss after injury. *J. Clin. Pathol. Suppl (R. Coll. Pathol.)*. 1970; 4 (1): 65–72. http://dx.doi.org/10.1136/jcp.s3-4.1.65. PMID: 4950033
9. *Powis M.R., Smith K., Rennie M., Halliday D., Pierro A.* Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis – a pilot study. *J. Pediat. Surg.* 1999; 34 (1): 5–12. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90219-1. PMID: 10022134
10. *Chwals W.J.* Overfeeding the critically ill child: fact or fantasy? *New Horiz.* 1994; 2 (2): 147–155. PMID: 7922439

References

1. *Sinclair J.C. (ed.)*. Temperature regulation and energy metabolism in the newborn. New York: Grune and Stratton; 1978: 187.
2. *Weir J.B*. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* 1949; 109 (1–2): 1–9. http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004363. PMID: 15394301
3. *Bauer J., Teufel U., Maser-Gluth C., Doege C.* Effects of budesonide inhalation on energy expenditure, somatic grouth and salivary cortisol levels in preterm infants with chronic lung disease. *Horm. Res.* 2009; 72 (3): 146–152. http://dx.doi.org/10.1159/000232488. PMID: 19729945
4. *McHoney M., Eaton S., Pierro A.* Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2009; 19 (5): 275–285. http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1241192. PMID: 19830630
5. *Pierro A., Eaton S.* Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008; 17 (4): 276–284. http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.07.006. PMID: 19019296
6. *Long C.L., Schaffel N., Geiger J.W., Schiller W.R., Blakemore W.S.* Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 1979; 3 (6): 452–456. http://dx.doi.org/10.1177/014860717900300645 2. PMID: 575168
7. *Bruder N., Raynal M., Pellissier D., Courtinat C., François G.* Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (3): 568–572. http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199803000-00033. PMID: 9504588
8. *Kinney J.M., Duke J.H.Jr., Long C.L., Gump F.E.* Tissue fuel and weight loss after injury. *J. Clin. Pathol. Suppl (R. Coll. Pathol.)*. 1970; 4 (1): 65–72. http://dx.doi.org/10.1136/jcp.s3-4.1.65. PMID: 4950033
9. *Powis M.R., Smith K., Rennie M., Halliday D., Pierro A.* Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis – a pilot study. *J. Pediat. Surg.* 1999; 34 (1): 5–12. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90219-1. PMID: 10022134
10. *Chwals W.J.* Overfeeding the critically ill child: fact or fantasy? *New Horiz.* 1994; 2 (2): 147–155. PMID: 7922439

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-34-40

11. *Шмаков А.Н., Касымов В.А., Гришин О.В., Гришин В.Г.* Расход энергии в покое у новорожденных в критических состояниях, обусловленных острой гипоксией. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2012; 9 (3): 46—50.

12. *Briassoulis G., Venkataraman S., Thompson A.E.* Energy expenditure in critically ill children. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (4): 1166—1172. http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004000-00042. PMID: 10809300

13. *Hochachka P.W., Beatty C.L., Burelle Y., Trump M.E., McKenzie D.C., Matheson G.O.* The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol. Sci.* 2002; 17: 122—126. PMID: 12021383

14. *Перепелица С.А., Лучина А.А.* Ингаляционная сурфактанттерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44—51. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51

15. *Перепелица С.А., Седнев О.В.* Перинатальное нарушение обмена триглицеридов и холестерина у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 28—37. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37

Поступила 18.12.15

11. *Shmakov A.N., Kasymov V.A., Grishin O.V., Grishin V.G.* Raskhod energii v pokoe u novorozhdennykh v kriticheskikh sostoyaniyakh, obuslovlennykh ostroi gipoksiei. [Energy uptake at rest in newborns in critical conditions due to acute hypoxia]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2012; 9 (3): 46—50. [In Russ.]

12. *Briassoulis G., Venkataraman S., Thompson A.E.* Energy expenditure in critically ill children. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (4): 1166—1172. http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004000-00042. PMID: 10809300

13. *Hochachka P.W., Beatty C.L., Burelle Y., Trump M.E., McKenzie D.C., Matheson G.O.* The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol. Sci.* 2002; 17: 122—126. PMID: 12021383

14. *Perepelitsa S.A., Luchina A.A.* Ingalyatsionnaya surfactant terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoi ventilyatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologoya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44—51. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51. [In Russ.]

15. *Perepelitsa S.A., Sednev O.V.* Perinatalnoe narushenie obmena triglitsiridov i kholesterina u novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologoya*. [Perinatal triglyceride and cholesterol metabolic disturbances in newborn infants. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (6): 28—37. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37. [In Russ.

Submited 18.12.15

Ежегодная 18-я Всероссийская конференция с международным участием
«ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ»
пройдет 1—2 декабря 2016 г.
в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (РАНХ и ГС)
по адресу: пр. Вернадского, 84 (станция метро «Юго-западная»)

СРОК ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ — ДО 25 АВГУСТА 2016 г.

Материалы конференции будут опубликованы в виде сборника.
Правила подачи тезисов на сайте http://spasti-zhizn.ru
Количество тезисов от 1 участника — не более 3.
Участие в работе конференции возможно в формах:
1. Тезисы и устный доклад.
2. Публикация тезисов без доклада.
Подробная информация о конференции представлена на сайте http://spasti-zhizn.ru
По вопросам участия в научной программе конференции просьба обращаться в научно-организационный отдел НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского:
тел./факс: +7 (495) 650-96-77; e-mail: or_org@mail.ru, niiorramn@niiorramn.ru
По организационным вопросам участия в конференции (регистрация, оплата участия, проживание, заказ туристических услуг) обращаться в компанию «СТО Конгресс»
к проектному менеджеру, Лилии Обуховой: тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140;
e-mail: lobuhova@ctogroup.ru

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ

А. Б. Тиляков, Б. А. Магрупов, М. Д. Уразметова,
Б. Р. Каримов, Б. С. Убайдуллаев, В. Х. Шарипова

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи
Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д. 2

Regeneration of Cartilaginous Tissue After Transplantation of Allofibroblasts

A. B. Tilyakov, B. A. Magrupov, M. D. Urazmetova, B. R. Karimov, B. S. Ubaydullaev, V. Kh. Sharipova

Republican Research Centre of Emergency Medicine,
2, Farhad Str., Chilanzar district, Tashkent 100115, Republic of Uzbekistan

Цель исследования. Обоснование применения эмбриональных аллофибробластов в процессе регенерации хрящевой ткани.

Материал и методы. У 24 половозрелых самцов кроликов породы «Шиншилла» массой 2,3—3,5 кг использовали новую экспериментальную модель разрыва лонного сочленения костей таза с последующим его восстановлением в 3-х сериях экспериментов. В 1-й серии — после разрушения лонного сочленения реконструктивно-восстановительные операции не выполнялись. Во 2-й серии восстановление симфиза выполняли при помощи серкляжа из танталовой проволоки диаметром 1,2 мм. В 3-й серии — восстановление симфиза выполняли также как во 2-й серии, кроме того, в зону повреждения симфиза вводили раствор с выращенными эмбриональными аллофибробластами. Кусочки хрящевой ткани фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином, эозином и по Ван-Гизону. Продолжительность экспериментов — 7, 14, 21 и 30 дней.

Результаты. После разрыва лонного сочленения костей таза хрящевая ткань подвергается альтеративным изменениям с последующим образованием разновеликих дольчатых хондроматозных узелков и склероза окружающих мышечной и костной тканей. Результаты морфологического исследования во 2-й серии экспериментов свидетельствуют о формировании смешанной первичной мозоли, состоящей из соединительнотканных и хондроматозных тканевых элементов. 3-я серия эксперимента показала, что в зоне повреждения лонного сочленения в течение 4-х недель формируется соединительная ткань, имеющая интенсивную базофильную окраску. В окружающих мягкотканых структурах также отмечалось образование соединительной ткани с последующим формированием хрящевых клеток.

Заключение. Процесс формирования хрящевой ткани в зоне разрыва лонного сочленения свидетельствует о стимулирующем влиянии аллогенных фибробластов на процесс регенерации хрящевой ткани в эксперименте, что создает предпосылки для применения данного метода в клинической практике.

Ключевые слова: *эмбриональные аллофибробласты; регенерация хрящевой ткани*

Aim of investigation. To prove the usefulness of the use of embryonic fibroblasts for the regeneration of cartilaginous tissue.

Material and methods. New experimental model of symphysis pubis rupture followed by its recovery was employed in 24 male Shinshilla rabbits (2.3—3.5 kg body mass) in 3 series of experiments. In the first series, reconstruction was not employed. In the 2nd series, the reconstruction of symphisis was performed with the aid of tantal wired cerclage (d=1.2 mm). In the 3d series, the reconstitution was the same as in the previous series of experiments with addition of grown embrional allofibroblast tissue pieces. Duration of experiments was 7, 14, 21and 30

Адрес для корреспонденции:

Акбар Тиляков
E-mail: akbar-tilak@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Akbar Tilyakov
E-mail: akbar-tilak@mail.ru

days. After each experiment, pieces of cartilaginous tissue were fixed with 10% neutral formalin and embedded in paraffin. Histological sections were stained with hematoxylin, eosin and Van-Gieson.

Results. After the rupture of symphysis pubis of the pelvic bone, the cartilaginous tissue undergone alterations followed by formation of chondromatous nodules of different sizes and sclerosis of surrounding muscular and osseous tissues. In the second series of experiment after pelvis symphysis pubis rupture and symphysis recovery with the help of cerclage, the morphologic investigation revealed the formation of mixed initial callus consisting of connective and chondromatous tissue elements. In the third series of experiment it has been shown that within 4 weeks of experiment, the connective tissue with intensive basophil stain is formed in the area of symphysis pubis rupture. Connective tissue formation in surrounding soft tissue structures was associated with the formation of cartilaginous cells.

Conclusion. Process of formation of cartilaginous tissue in the area of symphysis pubis rupture as evident by the experimental observation demonstrates the stimulating influence of allogeneic fibroblasts on process of cartilaginous tissue regeneration that ensures premises for clinical development of suggested method of regeneration.

Key words: *embryonic allofibroblasts; cartilaginous tissue regeneration*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

Введение

Регенерация — важнейший механизм восстановления структуры и функции органов при критических состояниях [1, 2]. В последние годы в качестве способа стимуляции процесса репарации тканей предлагается использовать культивированные аллофибробласты [3—8]. Некоторые авторы сообщают о положительных клинических результатах их применения [4—6, 8—11]. Большое количество предложенных методов остеосинтеза свидетельствует о необходимости продолжения поиска более совершенных, доступных, экономически менее затратных способов стимуляции репаративного остеогенеза, которые позволили бы сохранить преимущества традиционных методов и максимально сократить их недостатки [13—19]. Одним из возможных способов стимуляция репаративного остео- и хондрогенеза является применение эмбриональных аллофибробластов [7, 8, 10—12].

Цель исследования — обоснование применения эмбриональных аллофибробластов в процессе регенерации хрящевой ткани.

Материал и методы

У 24 половозрелых самцов кроликов породы «Шиншилла» массой 2,3—3,5 кг создали экспериментальную модель разрыва и последующего восстановления лонного сочленения костей таза с применением трансплантации аллофибробластов.

Строго в стерильных условиях животных фиксировали спиной к столу с разведенными конечностями. После внутримышечного введения тиопентала натрия 60 мг/кг, дроперидола 2 мг/кг + фентанила 0,04 мг/кг проводили продольный разрез по проекции лонного сочленения. После рассечения кожи и подкожной клетчатки в ране обнажали симфиз (необходимо отметить, что высота симфиза у кроликов доходит до 2,5—3,0 см, а ширина составляет 0,4—0,5 см). С помощью острого прямого распатора разрушали лонное сочленение, при помощи прямых хирургических ножниц и зажима Ми-

Introduction

Regeneration is important mechanism for the recovery of the structure and function of organs in critical states [1, 2]. Methods of cell culture of allofibroblasta was suggested in recent years as an option to stimulate regeneration process in trauma of skin, cartilage and bones [3—8]. Several studies have reported early encouraging clinical results of successful use of cell aallotransplants to repare the altered tissues [4—6, 8—11]. Various offered methods of osteosynthesis have testified the necessity of continuing the efforts to discover most perfect, available, less cost-based ways of stimulation of reparative osteogenesis stimulation, which would allow to keep the advantages of traditional methods and simultaneously reduce their disadvantages [13—19]. Stimulation of reparative osteo- and chondrogenesis by embryonic alloofibroblasts seems a promising option of this kind [7, 8, 10—12].

Goal: to prove the usefulness of embryonic fibroblasts for regeneration of of cartilaginous tissue.

Materials and Methods

A new method of modeling of a pubic joint rupture and reconstitution by allotranspantation of fibroblasts was developed. The experiments were performed in 24 male adult Shinshilla rabbits (2,3—3,5 kg body mass). Each experimental animal has been immobilized in a sterial conditions by the back to the desk with parted extremities. After intramuscular administration of thiopental sodium 60 mg/kg, droperidol 2 mg/kg+fentanyl 0,04 mg/kg the longitudinal incision of pubic joint has been performed. After dissection of the skin and subcutaneous fat, the symphysis became visually available in the wound (it is necessary to mention that symphysis height in rabbits reaches up to 2,5—3,0 cm and width is 0,4—0,5 cm). With the use of a sharp straight raspatory, a disruption of pubic joint has been performed with the aid of straight surgical scissors and Mikulicz's clamp and pelvis halfs have been pulled apart to induce instability of anterior semicircle of pelvis. After treatment of the wound with a betadin solution it was sutured and closed.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

кулича половины таза разводили в стороны, чем достигали нестабильности переднего полукольца таза. После обработки раны раствором бетадина проводили ее послойное ушивание.

Уход и содержание животных были стандартными и соответствовали принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Кроликов содержали в условиях вивария при 12-часовом периоде освещения, комнатной температуре 20±2°С, влажности воздуха 50—70%. Кормление животных осуществляли установленным рационом с применением комбикорма для лабораторных животных.

Животные были распределены на 3 группы по 8 животных в каждой группе. В 1-й (контрольной) группе после разрушения лонного сочленения таза реконструктивно-восстановительные операции не выполняли (1-я серия экспериментов). Во 2-й группе после разрушения лонного сочленения таза выполняли восстановление симфиза при помощи серкляжа из танталовой проволоки диаметром 1,2 мм (2-я серия экспериментов). В 3-й группе после разрушения лонного сочленения таза также выполняли восстановление симфиза при помощи серкляжа из танталовой проволоки диаметром 1,2 мм. Кроме того, в зону повреждения симфиза при помощи 5 мл шприца без иглы вводили раствор с выращенными эмбриональными аллофибробластами в количестве 3,0 мл (3-я серия экспериментов). Эмбриональные аллофибробласты готовили по методу проф. Уразметовой М. Д. [20]. Забор эмбрионов проводили на 3-й неделе беременности.

До забоя животных проводили рентгенологическое исследование.

На 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки эксперимента отбирали на забой по 2 особи. Забой животных производили путем введения тиопентала натрия (90 мг/кг) с последующим обескровливанием путем декапитации.

После декапитации экспериментальных животных осуществляли забор исследуемой части таза. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (pH 7,2—7,4) и заливали в парафин.

Гистологические срезы после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, коллагеновые волокна выявляли окраской пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов (контрольная группа) морфологическое исследование в динамике после разрыва хрящевой части лонного сочленения костей таза показало, что в ранние сроки эксперимента (7-е сутки) в зоне повреждения выявляются некрозы и кровоизлияния. Окружающая хрящевая ткань первоначально подвергается дистрофическим изменениям. В последующем (30-е сутки) в ней развивается процесс регенерации и перестройки как самой хрящевой ткани, так и окружающих мягкотканных структур, который сопровождается появлением в интерстиции и вокруг сосудов дольчатых узелков неодинакового размера, образованных хрящевыми клетками, и склероза окружающих мышечной и костной тканей (рис. 1 *a, b*).

Care and keeping of experimental animals were standard in accordance to requirements and principles of European Convention (Strasbourg, 1986) and Universal Declaration on Animal Welfare. Rabbits were acquired from the animal facility of Tashkent Medical Academy and kept in the vivarium of the Experimental Department of Republican Research Centre of Emergency Medicine at conditions that included 12-hour lighting, 20±2°C room temperature, 50—70% humidity. Animals were divided into the following groups: (1) no reconstructive-recovery surgeries after pubic joint rupture (first control group, 8 animals); (2) animals receiving a symphysis restoration after pubic joint rupture with the help of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter in the second group (8 animals); (3) in the third group (8 animals) there was also a symphysis restoration after pubic joint rupture with the aid of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter; then in the area of the injury embryonal allofibroblasts in a volume of 3.0 ml by 5-ml syringe without needle were administrered. Embryonic cells were harvested and prepared by professor M. D. Urazmetova's method [20] at the 3rd week of pregnancy.

Animals were examined on days 7, 14, 21 and 30 of the study. X-ray investigation has been performed prior to eutanasia of experimental animals by administration of thiopental sodium (90 mg/kg) prior to decapitation.

After decapitation of experimental animals a portion of pelvis tissue was harvested. Material has been fixated in 10% solution of neutral formalin (Ph 7.2—7.4).

Histologic sections were performed using sledge microtome after dewaxing and were stained with hematoxylin and eosin. Collagenous fibers revealed by Van Gison staining with picrofuchsin. Morphologic investigations were performed at the Department of pathologic anatomy, Tashkent Medical Academy.

Results and Discussion

In the first series of experiments, a tentative model of pubic joint rupture has been developed as a control and the process of cartilaginous tissue regeneration in the dynamics has been evaluated during four weeks.

Morphological investigations performed after developing the pubic joint rupture showed that at early period (1st week) of experiment the cartilage defect was filling up with necrotic mass and blood elements, the circumflex cartilaginous tissue underwent disorganization, dystrophic and destructive alterations. Staring from week 4, further inflammatory, reparative/regenerative processes with the changes of both cartilaginous and circumflex soft tissues were observed. These late changes were accompanied by proliferative infiltration within the interstitium and around vessels with formation of lobulose chondromatous nodules of different sizes and fibromatosis of surrounding muscular, connective and bone tissues (Fig. 1 *a, b*).

In the second series of experiments after pubic joint rupture,the recovery of symphysis occured following the use of cerclage from tantalum wire, 1,2 mm in diameter. Morphologic investigation results showed that during the 1st and the 2nd weeks of experiment connective tissue and vascular elements were formed in the zone of rupture followed by the

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

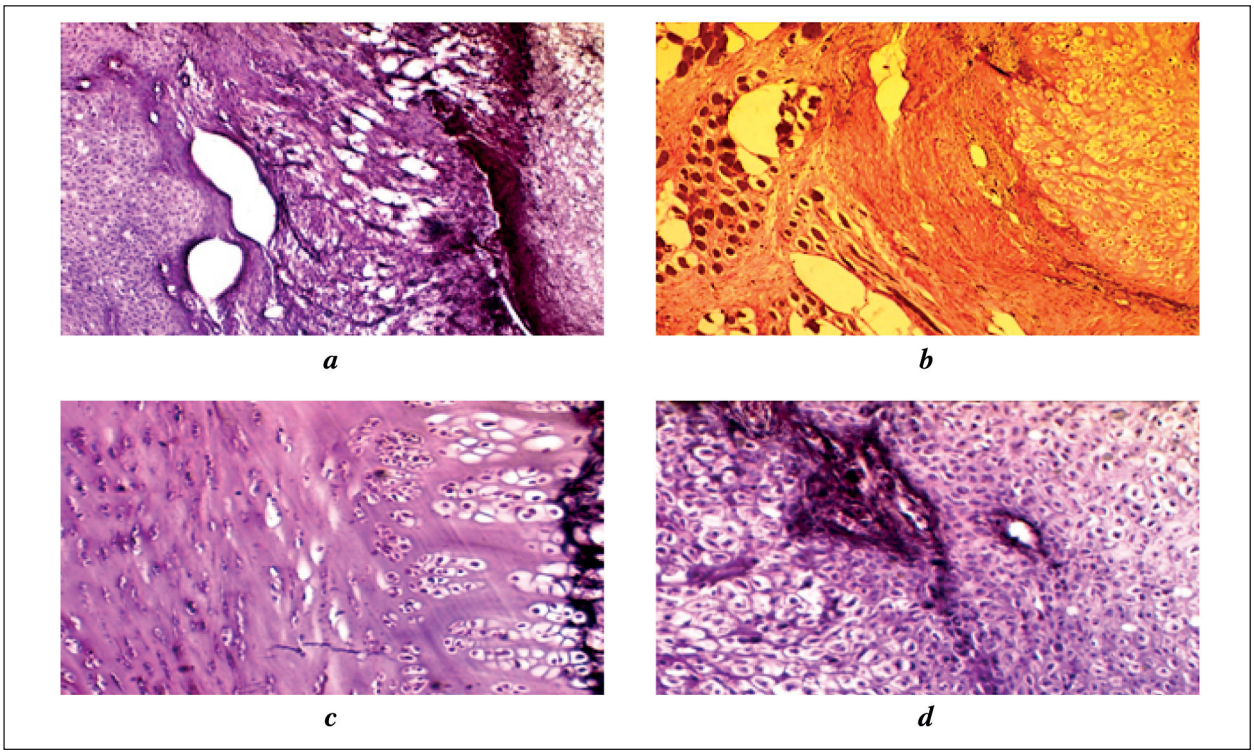


Рис. 1. Регенерация хрящевой ткани лонного сочленения таза в разные сроки 1-й и 2-й серии экспериментов.
Fig. 1. Cartilaginous tissue of symphysis pubis regeneration at different time points.
Note: *a* — week 2. Necrosis and necrobiosis of cartilaginous tissue on the rupture border. Stained with hematoxylin and eosin (×10, 20.) *b* — week 4. Chaotic order of fibrous structures in cartilage and dense interlayers in fibromatous tissue. Van Gieson's stain (×10, 40). *c* — week 1. Local intracellular edema of cartilaginous tissue. Stained with hematoxylin, eosin (×10,40). *d* — week 3. Adhesion of defect between cartilaginous tissue stumps with formation of vessels and connective tissue in it. Stained with hematoxylin, eosin (×10,40).
Примечание: 1-я серия экспериментов: *a* — 14-й день. Некроз и некробиоз хрящевой ткани на границе разрыва. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 20. *c* — 4-я неделя. Хаотичное расположение волокнистых структур в составе хряща и плотные прослойки в составе фиброматозной ткани. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок.10, об. 40. 2-я серия экспериментов: *c* — 7-й день. Локальный интрацеллюлярный отек хрящевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. *d* — 21-й день. Сращение дефекта между культями хрящевой ткани с формированием в нем сосудов и соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40.

Во 2-й серии экспериментов после разрушения лонного сочленения таза выполнили восстановление симфиза при помощи серкляжа из танталовой проволоки диаметром 1,2 мм. Результаты морфологического исследования показали, что в первые 2 недели эксперимента в зоне разрыва формировались соединительнотканные и сосудистые элементы с последующим формированием хрящевой ткани и сращением симфиза. Развитие, как в хрящевой ткани, так и в окружающей соединительной ткани активных процессов регенерации в виде пролиферации юных клеточных элементов фиброцитарного и хондроцитарного происхождения, а также увеличение содержания основного межклеточного вещества, свидетельствуют о формировании смешанной первичной мозоли, состоящей из соединительнотканных и хрящевых тканевых элементов, на 21-й день эксперимента (рис. 1. *c, d*).

В третьей серии экспериментов при введении в дефект разрыва хрящевой части лонного сочленения костей таза аллофибробластов был ис-

adhesion of cartilaginous tissue. Development of active regenerative processes both in cartilaginous and surrounding connective tissues as proliferation of young cellular elements of fibro- and chondrocyte origin and also an increasing the basic intercellular substance demonstrate forming of mixed primary callus consisted of fibrocyte and chondrocyte tissue elements (week 3) (Fig. 1. *c, d*).

In the third series of experiments, the mass of embryonic fibroblasts were transferred into the defect of rupture of cartilaginous portion of a pubic joint and the process of cartilaginous tissue regeneration has been investigated. Morphologic investigation results during four weeks showed that at the initial period (1th week) allofobroblasts in some parts of the transplant were dying by necrobiosis whereas another portion of allotransplanted cells were activated and moving into the depth of cartilaginous tissue. Staring from the second week, the differentiation of allofibroblasts into fibroblasts and chondroblasts with formation of neogenic bands of fibro- and chondromatous tissue was observed. Further the lobul

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

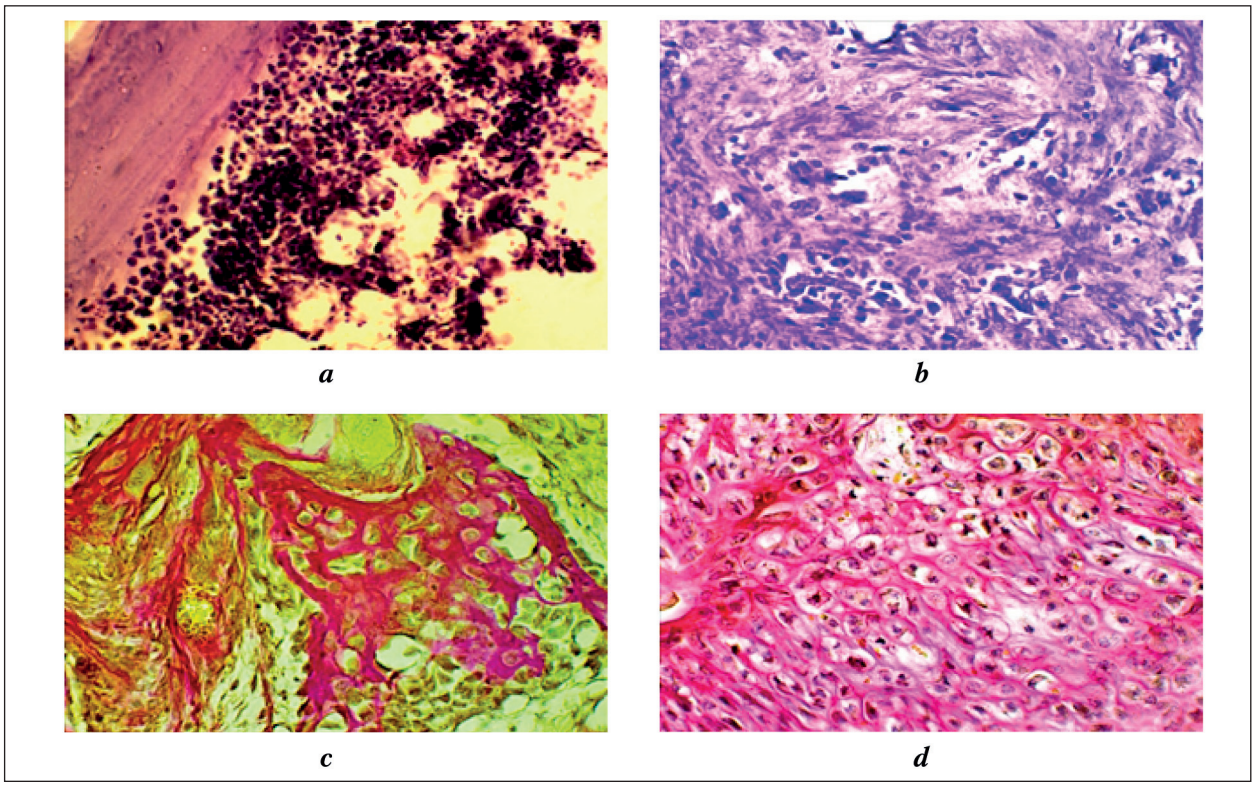


Рис. 2. Регенерация хрящевой ткани лонного сочленения таза в разные сроки 3-й серии экспериментов.
Fig. 2. Cartilaginous tissue of symphysis pubis regeneration during different periods after allotransplantation of fibroblasts (3rd series of experiment).
Note: *a* — week 1. Allofibroblasts replanting. Allofibroblasts adoption in cartilaginous tissue depth. Stain with hematoxylin, eosin (×10,40). *b* — week 2. Allofibroblasts replanting. Formation of initial granulation callus from allofibroblasts and local tissue elements. Stain with hematoxylin, eosin (×10,40). *c* — week 3. Neogenic chondromatous tissue with big quantity of fibrous structures. Van Gieson staining (×10,40). *d* — Detection of fibrous structures in neogenic chondromatous tissue surrounding each chondrocyte. Van Gieson staining (×10,40).
Примечание: 3-я серия экспериментов: *a* — 7-й день. Подсадка аллофибробластов. Внедрение аллофибробластов в толще хрящевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. *b* — 14-день эксперимента. Подсадка аллофибробластов. Формирование первичной грануляционнотканной мозоли из аллофибробластов и местных тканевых элементов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: ок. 10, об. 40. *c* — 21-й день. Новообразованная хондроматозная ткань с большим количеством волокнистых структур. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок. 10, об. 40. *d* — Выявление в новообразованной хондроматозной ткани волокнистых структур, окружающих каждую хондроцитарную клетку. Окраска по Ван-Гизону. Ув: ок. 10, об. 40.

следован процесс регенерации хрящевой ткани. Результаты морфологического исследования в течение 4-х недель показали, что в начальных сроках (7-й день) отмечается развитие некробиоза части аллофибробластов, а другая их часть, активируясь, продвигается в толщу хрящевой ткани. Со 2-й недели опыта отмечали трансформацию аллофибробластов в фибробласты и хондробласты с формированием новообразованных тяжей фибро- и хондроматозной ткани. В последующем отмечали формирование дольчатых структур из новообразованной хрящевой ткани и, к 4-й неделе — формирование 2-х ее слоев. Причем в зоне дефекта определяли новообразованную хрящевую ткань, более интенсивно окрашенную гематоксилином в базофильный цвет и в окружности сливающуюся со старой хрящевой тканью, в которой отмечали гипертрофию и гипоплазию клеток. В динамике эксперимента со стороны эндоста окружающей костной ткани отметили пролифирацию, гипер-

structures of neogenic cartilaginous tissue were formed and the two-layer structure of tissue became visible by the fourth week. There is a neogenic tissue in the defect zone that was more intensively stained by hematoxylin as a basophilic color and was embedded by an old cartilaginous tissue portions within which cells the hypertrophy and hyperplasia have been observed. It is necessary to mention the fact that when observing the proliferation, hypertrophy and hyperchromatism of nuclei of fibroblasts and osteoblasts with thickening of bone beam have been observed from endoost side. Regeneration of fibromatous tissue followed by formation of an cartilaginous tissue was observed within the surrounding soft tissue structures (3d week) (Fig. 2.).

Conclusion

Hereby, the study of forming new cartilaginous tissue in pubic joint rupture area following trans-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

трофию и гиперхромазию ядер фибробластов и остеобластов с утолщением костных балок. Со стороны окружающих мягкотканных структур также отмечали образование соединительной ткани с последующей трансформацией в хрящевую ткань уже на 21-й день эксперимента (рис. 2)

Заключение

Процесс формирования новой хрящевой ткани в зоне разрыва лонного сочленения под влиянием аллофибробластов в эксперименте, происходит раньше, чем в контрольной группе, о чем свидетельствует образование хрящевой и частично костной ткани на 21—30-й дни эксперимента. Следовательно, аллогенные фибробласты оказывают стимулирующее действие на течение процесса регенерации хрящевой ткани в эксперименте, что дает предпосылки для применения данного метода в клинической практике.

Выводы

1. Под влиянием аллофибробластов процесс регенерации хрящевой ткани начинается раньше, проходит более активно и завершается к 21—28-му дню формированием хрящевой ткани.

2. Аллогенные фибробласты могут быть рекомендованы для использования в качестве стимуляторов хондрогенеза.

plantation of allofibroblasts has shown that compared to the control group, the cartilaginous tissue formation occurs earlier mainly due to transplanted fibroblasts and formation of cartilaginous tissue and partially — because of formation of bone tissues on days 21—30 days of the experiment. Data demonstrated the stimulating activity of allogenic fibroblasts on cartilaginous tissue regeneration process exhibiting potentials for moving the methodology of allotransplantation toward employing in clinical practice.

Resume

1. Regeneration process starts early following transfer of allofibroblasts, then is actively continues and resulted in cartilaginous tissue formaqtion by 21—28 days after cell transfer.

2. Transfer of allogenic fibroblasts is recommended for stimulation of chondrogenesis.

Литература

1. *Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В.* Постреанимационные изменения экспрессии глиального 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
2. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 56—63. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63
3. *Mahmoudi Rad M., Talebpour Amiri F., Mirhoseini M., Ghasemi M., Mirzaei M., Mosaffa N.* Application of allogeneic fibroblast cultured on acellular amniotic membrane for full-thickness wound healing in rats. *Wounds*. 2016; 28 (1): 14—19. PMID: 26779806
4. *Larsen M., Willems W.F., Pelzer M., Friedrich P.F., Dadsetan M., Bishop A.T.* Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants. *Microsurgery*. 2014; 34 (4): 301—307. http://dx.doi.org/10.1002/micr.22221. PMID: 24395434
5. *Sindberg G.M., Lindborg B.A., Wang Q., Clarkson C., Graham M., Donahue R., Hering B.J., Verfaillie C.M., Bansal-Pakala P., O'Brien T.D.* Comparisons of phenotype and immunomodulatory capacity among rhesus bone-marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells, multipotent adult progenitor cells, and dermal fibroblasts. *J. Med. Primatol.* 2014; 43 (4): 231—241. http://dx.doi.org/10.1111/jmp.12122. PMID: 24825538
6. *Larijani B., Ghahari A., Warnock G.L., Aghayan H.R., Goodarzi P., Falahzadeh K., Arjmand B.* Human fetal skin fibroblasts: Extremely potent and allogenic candidates for treatment of diabetic wounds. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (6): 577—579. http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.004. PMID: 25784640
7. *Teklemariam T., Zhao L., Hantash B.M.* Heterologous expression of mutated HLA-G1 reduces alloreactivity of human dermal fibroblasts. *Regen. Med*. 2014; 9 (6): 775—784. http://dx.doi.org/10.2217/rme.14.58. PMID: 25431913
8. *Арсеньев И.Г., Берченко Д.С., Уразгильдеев Г.Н.* Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. СПб.; 2007: 379—381.
9. *Бобро Л.И.* Фибробласты и их значение в тканевых реакциях. *Арх. патологии*. 1990; 52 (12): 65—68. PMID: 2091587
10. *Гололобов В.Г.* Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. СПб.: Петербург — XXI век; 1997: 160.

References

1. *Avrushchenko M.S., Ostrova I.V., Volkov A.V.* Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neirotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinye mozzhechka (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.]
2. *Savilov P.N., Molchanov D.V.* Vliyanie giperbaricheskoi oksigenatsii na ammiakekskretiruyushchuyu funktsiyu pochek pri rezektsii pecheni v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 56—63. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63. [In Russ.]
3. *Mahmoudi Rad M., Talebpour Amiri F., Mirhoseini M., Ghasemi M., Mirzaei M., Mosaffa N.* Application of allogeneic fibroblast cultured on acellular amniotic membrane for full-thickness wound healing in rats. *Wounds*. 2016; 28 (1): 14—19. PMID: 26779806
4. *Larsen M., Willems W.F., Pelzer M., Friedrich P.F., Dadsetan M., Bishop A.T.* Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants. *Microsurgery*. 2014; 34 (4): 301—307. http://dx.doi.org/10.1002/micr.22221. PMID: 24395434
5. *Sindberg G.M., Lindborg B.A., Wang Q., Clarkson C., Graham M., Donahue R., Hering B.J., Verfaillie C.M., Bansal-Pakala P., O'Brien T.D.* Comparisons of phenotype and immunomodulatory capacity among rhesus bone-marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells, multipotent adult progenitor cells, and dermal fibroblasts. *J. Med. Primatol.* 2014; 43 (4): 231—241. http://dx.doi.org/10.1111/jmp.12122. PMID: 24825538
6. *Larijani B., Ghahari A., Warnock G.L., Aghayan H.R., Goodarzi P., Falahzadeh K., Arjmand B.* Human fetal skin fibroblasts: Extremely potent and allogenic candidates for treatment of diabetic wounds. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (6): 577—579. http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.004. PMID: 25784640
7. *Teklemariam T., Zhao L., Hantash B.M.* Heterologous expression of mutated HLA-G1 reduces alloreactivity of human dermal fibroblasts. *Regen. Med*. 2014; 9 (6): 775—784. http://dx.doi.org/10.2217/rme.14.58. PMID: 25431913
8. *Arsenyev I.G., Berchenko D.S., Urazgildeyev G.N.* Aktualnye voprosy klinicheskoi i eksperimentalnoi meditsiny. [Actual problems of clinical and experimental medicine]. Sankt-Peterburg; 2007: 379—381. [In Russ.]

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-41-47

11. *Еремеев А.В., Светлаков А.В., Большаков И.Н., Власов А.А., Арапова В.А.* Функции культивируемых эмбриональных клеток на коллаген-хитозановой матрице. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2009; 4 (2): 55—62.
12. *Озерская О.С., Щеголев В.В.* Экспериментальные подходы к обоснованию применения клеточных композиций на основе фибробластов в дерматокосметологии. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008; 3 (2): 66—67.
13. *Швед Ю.Л., Кухарева Л.В., Зорин И.М., Соловьев А.Ю., Блинова М.И., Билибин А.Ю., Пинаев Г.П.* Разработка полимерной подложки для культивирования фибробластов кожи человека. *Цитология*. 2006; 2: 161—168. PMID: 16737184
14. *Кассин В.Ю., Абоянц Р.К., Миронова Л.Л., Конюшко О.И., Николаев М.П., Васильев А.В., Житков И.Л.* Экспериментальное изучение реакции соединительной ткани на имплантацию гидрогелей с инкорпорированными фибробластами. *Биотехнология*. 2004; 6: 71—75.
15. *Расулов М.Ф.* Использование мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и эмбриональных фибробластов в лечении ожоговых ран. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2004; 1: 7—9.
16. *Sonobe M., Hattori K., Tomita N., Yoshikawa T., Aoki H., Takakura Y., Suguro T.* Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed. Mater. Eng.* 2005; 15 (4): 261—267. PMID: 16010034
17. *Lin C., Sun J.S., Hou S.M.* External fixation with or without supplementary intramedullary Kirschner wires in the treatment of distal radial fractures. *Can. J. Surg.* 2004; 47 (6): 431—437. PMID: 15646442
18. *Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C.* A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2003; 18 (1): 23—30. PMID: 12608665
19. *Qu S.X., Guo X., Weng J., Cheng J.C.Y., Feng B., Yeung H.Y., Zhang X.D.* Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site. *Biomaterials*. 2004; 25 (4): 659—667. PMID: 14607504
20. *Уразметова М. Д., Шек А.А.* Способ лечения ожогов и ран. Патент Республики Узбекистан №4995. 1998.

Поступила 24.12.15

9. *Bobro L.I.* Fibroblasty i ikh znachenie v tkanevykh reaktsiyakh. [Fibroblasts and their significance in tissue reactions]. *Arkhiv Patologii*. 1990; 52 (12): 65—68. PMID: 2091587. [In Russ.]
10. *Gololobov V.G.* Regeneratsiya kostnoi tkani pri zazhivlenii ognestrelnykh perelomov. [Regeneration of bone tissue in the healing of gunshot fractures]. Sankt-Peterburg: Peterburg — XXI vek; 1997: 160. [In Russ.]
11. *Eremeyev A.V., Svetlakov A.V., Bolshakov I.N., Vlasov A.A., Arapova V.A.* Funktsii kultiviruemykh embrionalnykh kletok na kollagen-khitozanovoi matritse. [Functions of cultured embryonic stem cells on collagen-chitosan matrix]. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2009; 4 (2): 55—62. [In Russ.]
12. *Ozerskaya O.S., Shchegolev V.V.* Eksperimentalnye podkhody k obosnovaniyu primeneniya kletochnykh kompozitsii na osnove fibroblastov v dermatokosmetologii. [Experimental approaches to the justification of the use of cell-based compositions of fibroblasts in dermatology]. *Kletochnaya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya*. 2008; 3 (2): 66—67. [In Russ.]
13. *Shved Yu.L., Kukhareva L.V., Zorin I.M., Solovyev A.Yu., Blinova M.I., Bilibin A.Yu., Pinaev G.P.* Razrabotka polimernoi podlozhki dlya kultivirovaniya fibroblastov kozhi cheloveka. [Elaboration of biodegradable polymer substrate for cultivation of human dermal fibroblasts]. *Tsitologiya*. 2006; 2: 161—168. PMID: 16737184. [In Russ.]
14. *Kassin V.Yu., Aboyants R.K., Mironova L.L., Konyushko O.I., Nikolaev M.P., Vasilyev A.V., Zhitkov I.L.* Eksperimentalnoe izuchenie reaktsii soedinitelnoi tkani na implantatsiyu gidrogelei s inkorporirovannymi fibroblastami. [Experimental study on reaction of connective tissue to implanted fibroblast- containing hydrogels]. *Biotechnology in Russia*. 2004; 6: 99—106. [In Russ.]
15. *Rasulov M.F.* Ispolzovanie mezenkhimalnykh stvolovykh kletok kostnogo mozga i embrionalnykh fibroplastov v lechenii ozhogovykh ran. [Application of bone marrow mesenchimal stem cells and embryonal fibroblasts during burn wounds treatment]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal*. 2004; 1: 7—9. [In Russ.]
16. *Sonobe M., Hattori K., Tomita N., Yoshikawa T., Aoki H., Takakura Y., Suguro T.* Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. *Biomed. Mater. Eng.* 2005; 15 (4): 261—267. PMID: 16010034
17. *Lin C., Sun J.S., Hou S.M.* External fixation with or without supplementary intramedullary Kirschner wires in the treatment of distal radial fractures. *Can. J. Surg.* 2004; 47 (6): 431—437. PMID: 15646442
18. *Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C.* A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2003; 18 (1): 23—30. PMID: 12608665
19. *Qu S.X., Guo X., Weng J., Cheng J.C.Y., Feng B., Yeung H.Y., Zhang X.D.* Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site. *Biomaterials*. 2004; 25 (4): 659—667. PMID: 14607504
20. *Urazmetova M.D., Shek A.A.* Sposob lecheniya ozhogov i ran. Patent Respubliki Uzbekistan №4995. [A method of treating burns and wounds. Patent of the Republic of Uzbekistan №4995]. 1998. [In Russ.]

Submited 24.12.15

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

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

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

В. В. Лихванцев[1,2], Ю. В. Убасев[3], Ю. В. Скрипкин[1,2], Т. С. Забелина[1], В. А. Сунгуров[3], В. В. Ломиворотов[4], Д. Н. Марченко[5]

[1] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
[2] НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2
[3] Главный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности России, Россия, 143041, Московская область, г. Голицыно, Петровское шоссе, д. 48;
[4] Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15, к.1
[5] Городская клиническая больница № 81 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Preoperative Prevention of Heart Failure in Noncardiac Surgery

V. V. Likhvantsev[1,2], Yu. V. Ubasev[3], Yu. V. Skripkin[1,2], T. S. Zabelina[1], V. A. Sungurov[3], V. V. Lomivorotov[4], D. N. Marchenko[5]

[1] M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, 61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia
[2] V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, 25, Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia
[3] Main Clinical Military Hospital of the Federal Security Service of Russia, 48, Petrovskoe Shosse, Golitsyno, Moscow Region 143041, Russia
[4] Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 15, 1, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk 630055, Russia
[5] State Clinical Hospital № 81, Department of Health of Moscow, 10, Lobnenskaya Str., Moscow 127644, Russia

Застойная сердечная недостаточность устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности в некардиальной хирургии. В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию развития острой сердечной недостаточности в интраоперационном периоде.

Цель исследования: изучить эффективность предоперационного введения левосимендана для уменьшения смертности и сроков лечения пожилых пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в некардиальной хирургии.

Материалы и методы. Дизайн: мультицентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты: 81 пациент, оперированный на органах брюшной полости. Основные конечные точки исследования: в качестве первичных точек были выбраны сроки госпитализации в палате интенсивной терапии и стационаре. Вторичными точками исследования являлись 30-дневная и годовая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и инсульта.

Результаты. Инфузия левосимендана со скоростью 0,05—0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка непосредственно перед выполнением хирургического вмешательства снижает сроки пребывания в палате интенсивной терапии на 2 суток и на 3 суток необходимое время пребывания в стационаре. Лучшим соотношением чувствительность/специфичность в плане прогнозирования 30-дневной летальности в кумулятивной группе обладал показатель содержания в крови неактивного участка предшественника мозгового натрийуретического полипептида (NT-proBNP) на этапе «исход» — AUC=0,86 (0,77—0,93) p<0,0001. Из других показателей имеют значение Inotropes score, отсутствие изменений или снижение фракции изгнания левого желудочка и сердечный индекс.

Адрес для корреспонденции:

Юрий Убасев
E-mail: urrygeler13@gmail.com

Correspondence to:

Mr.Yuriy Ubasev
E-mail: urrygeler13@gmail.com

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Заключение. Для снижения периоперационной смертности в качестве предоперационной подготовки за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства рекомендуется в/в инфузия левосимендана со скоростью 0,05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин пожилым пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка.

Ключевые слова: *Симдакс; левосимендан; сердечная недостаточность; NT-proBNP; некардиальная хирургия*

Congestive heart failure is consistently associated with adverse outcomes, and is characterized by a twofold increase in mortality in non-cardiac surgery. In this regard, developing the methods aimed to prevent and treat acute heart failure (AHF) in the intraoperative period remain a challenging problem.

Objective. To evaluate the efficacy of preoperative levosimendan infusion in reduction both mortality and duration of treatment of elderly patients with reduced left ventricular ejection fraction in non-cardiac surgery.

Material and Methods. Design: Multicenter blind randomized placebo-controlled study. Patients: 81 patients operated on abdominal organs. The main endpoint of the study: The length of stay in the Intensive Care Unit (ICU) and at the hospital were chosen as the primary endpoints. The secondary endpoints of the study were 30-day and annual mortality, the rate of acute myocardial infarction and stroke.

Results. Levosimendan infusion at a rate of 0,05 μg/kg/min — 0,1 μg/kg/min to patients with low left ventricular ejection fraction just before the surgery reduced the length of stay in ICU for 2 days and required hospital stay for 3 days. NT-proBNP showed the best ratio of sensitivity/specificity in predicting 30-day mortality in cumulative group: AUC=0,86 (90,77 to 0,93), $P<0,0001$. From other indicators the most informative were the Inotropes scoring, no change or decrease of a left ventricular ejection fraction, and cardiac index.

Conclusion. To reduce perioperative mortality, the intravenous infusion of levosimendan at a rate of 0,05—0,1 μg/kg/min in elderly patients with low left ventricular ejection fraction is recommened as a preoperative preparation the day before the alleged non-cardiac surgery.

Key words: *Simdax; levosimendan; heart failure; NT-proBNP; non-cardiac surgery*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Введение

Застойная сердечная недостаточность устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности в некардиальной хирургии [1, 2]. В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию развития острой сердечной недостаточности в интраоперационном периоде [3, 4].

В настоящее время Симдакс (Левосимендан, Orion-Pharma, Финляндия) — негликозидный инотропный препарат — достаточно широко применяется в кардиальной хирургии. Показана его эффективность у пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка (ФИлж) при аорто-коронарном шунтировании [5—7], коррекции клапанных пороков [8]; правожелудочковой [9]; левожелудочковой [10, 11] и смешанной [12] формах сердечной недостаточности. В 2015 г. появился документ, озаглавленный «Предоперационное и периоперационное применение левосимендана в кардиальной хирургии: Европейское экспертное мнение», в котором обобщаются имеющиеся на сегодняшний день данные о применении симдакса в кардиохирургии и даются некоторые практические рекомендации по работе с препаратом [16].

Имеются сведения, что левосимендан (ЛС) уменьшает летальность и другие неблагоприят-

Introduction

Relevance. Congestive heart failure is consistently associated with adverse outcomes and a twofold increase in mortality in non-cardiac surgery [1, 2]. In this regard, methods aimed at prevention and treatment of AHF in the intraoperative period are of particular relevance [3, 4].

Currently, Simdax (Levosimendan, Orion-Pharma, Finland) is a non-glycoside inotropic drug, which is widely used in cardiac surgery. Its effectiveness has been shown in patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) in coronary artery bypass grafting [5—7], correction of valvular [8]; right ventricular [9]; left ventricular [10, 11] and mixed [12] forms of heart failure. In 2015, there appeared a document entitled «Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion», summarizing currently available data on the use of Simdax in cardiac surgery and providing some practical advice on working with the drug [13].

There is evidence that levosimendan (LS) reduces mortality and other adverse events in cardiac surgery, and the severity of the effect is greater than lower is the initial LVEF [14, 15].

Ricardo L. Levin et al. argue that in cardiac surgery the treatment of AHF with levosimendan is more effective than dobutamine, norepinephrine and the IABP [16].

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

ные события в кардиальной хирургии, а выраженность эффекта тем больше, чем ниже исходная ФИлж. [14, 15].

Ricardo L. Levin с соавт., утверждают, что в кардиохирургии при терапии ОСН левосимендан эффективнее добутамина, норэпинефрина и ВАБК [16].

Опыт использования левосимендана в процессе подготовки и проведения общей анестезии в некардиальной хирургии гораздо скромнее, а данные противоречивее [17, 18].

Тем не менее, можно вспомнить, что препарат создавался и был впервые апробирован у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [19]. И именно у данной категории пациентов в мультицентровых РКИ была впервые показана высокая эффективность ЛС [20, 21]. Таким образом, есть основания полагать, что, коль скоро у пациентов со сниженной $ФИ_{лж}$ основной причиной летальности являются кардиальные осложнения [22, 23], то инфузия левосимендана может ad minimum уменьшить сроки госпитализации в палате интенсивной терапии (ПИТ) и стационаре, а ad maximum снизить и периоперационную летальность.

Гипотеза. Наша гипотеза состояла в том, что предоперационная инфузия левосимендана повысит сократимость миокарда пациентов со сниженной $ФИ_{лж}$, сократит количество п/о осложнений и уменьшит сроки госпитализации в ПИТ с 3-х суток до 1-х суток, а сроки послеоперационной реабилитации с 11-ти суток до 8 суток.

Материал и методы

Именно эти показатели и были выбраны в качестве конечных точек исследования, промежуточными точками являлись ФИлж; сердечный индекс (СИ); уровень NT -proBNP как независимого предиктора периоперационных кардиальных осложнений [24, 25], Inotropes Score.

При проведении расчета величины выборки (sample size) была принята во внимание работа В. В. Ломиворотова с соавт. [26] и собственные предварительные данные о длительности пребывания в ПИТ выбранной категории пациентов при отсутствии профилактического применения ЛС. Расчетный размер выборки составил 36 пациентов. Было принято решение проводить исследование до включения в каждую из групп по 40 больных.

В военно-медицинской организации (г. Голицыно) и ГКБ №81 Москвы в 2013—2015 гг. по единому протоколу было проведено мультицентровое рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое исследование эффективности применения левосимендана для улучшения результатов хирургического лечения у пожилых пациентов со сниженной (менее 50%) ФИлж при внекардиальных операциях.

Критерии включения/исключения представлены в табл. 1.

В указанный период времени было обследовано 157 больных, соответствовавших критериям включения. Од-

Experience in the use of levosimendan in the preparation and holding of general anesthesia in non-cardiac surgery is more modest, and data are rather contradictory [17, 18].

However, we can remember that the drug was created and tested firstly in patients with chronic heart failure [19]. Precisely in this category of patients a multicentre RCT has demonstrated a high efficacy of levosimendan [20, 21]. Thus, there is reason to believe that as long as the main causes of mortality in patients with reduced LVEF are cardiac complications [22, 23], the levosimendan infusion may, ad minimum, reduce the length of stay in ICU and hospital, and, ad maximum, maydecrease the perioperative mortality.

Hypothesis. Our hypothesis was that preoperative levosimendan infusion would increase myocardial contractility of patients with reduced LVEF, reduce the number of postoperative complications, and decrease the length of stay in the ICU from 3 days to one day and recovery time from 11 days to 8 days.

Materials and Methods

The above mentioned markers were chosen as study endpoints.Iintermediate points included LVEF, cardiac index (CI), Inotropes Score and NT-proBNP level as an independent predictor of perioperative cardiac complications [24, 25].

When determining the sample size, a study by V.V. Lomivorotov et al. [26] and our own preliminary data on the length of stay in the ICU of a selected group of patients with no prophylactic use of drugs were considered. Estimated sample size was 36 patients. This is why it has been decided to include 40 patients in each group of patients.

In a military medical organization (Golitsyno) and Municipal clinical hospital №81, Moscow, a single-protocol, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study of the efficacy of levosimendan was organized with the aim to improve the results of surgical treatment in elderly patients with reduced (<50%) LVEF values during extracardiac surgery.

Inclusion/exclusion criteria are presented in Table 1.

157 patients who met the inclusion criteria were examined in the given period of time. The study was randomized with inclusion of 81 patients who signed informed consent (Fig. 1).

Patients were divided into two groups by a shuffle (the envelope method).

1. Control (comparison group): a standard preparation of patients for surgery was supplemented by intravenous (IV) infusion of placebo («Soluvit» , the yellow multivitamin solution indistinguishable from levosimendan). The rate of placebo infusion was consistent with levosimendan infusion at a dose of 0.05 mcg/kg/min — 0.1 mcg/kg/min. One day before, the operation patients were admitted to the ICU, where, under the control of non-invasive monitoring, they were receiving an intravenous infusion similarly to patients prescribed with levosimendan.

2. The main (study group) — a standard preparation for surgery had been supplemented by IV infusion of

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Таблица 1. Критерии включения/исключения больных в исследования.
Table 1. Criteria for inclusion/exclusion of patients to study.

Criteria	
Inclusion	**Exclusion**
Age: > 60 years and <75 years; Left ventricular ejection fraction less than or equal to 50%; Intended operation: laparoscopic hernia repair and laparoscopic cholecystectomy; The lack of heart attack or stroke in the previous 6 months; The absence of hypovolemia is not corrected; Systolic Blood Pressure > 120 mm Hg	Reoperation during hospital stay; Refusal to sign informed consent about participation in the study

Примечание. Criteria — критерии; Inclusion — включение; Exclusion — исключение; Age: > 60 years and <75 years — возраст: >60 лет и <75 лет; Left ventricular ejection fraction less than or equal to 50% — фракция изгнания левого желудочка ⩽50%; Intended operation: laparoscopic hernia repair and laparoscopic cholecystectomy — предполагаемая операция: лапароскопическая герниопластика и лапароскопическая холецистэктомия;The lack of heart attack or stroke in the previous 6 months — отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;The absence of hypovolemia is not corrected — отсутствие некорригированной гиповолемии; Systolic Blood Pressure >120 mm Hg — систолическое артериальное давление в исходе > 120 мм рт. ст.; Reoperation during hospital stay — повторная операция во время пребывания в стационаре; Refusal to sign informed consent about participation in the study — отказ подписать информированное согласия об участии в исследовании.

нако в итоге в исследование был рандомизирован 81 пациент, подписавший информированное согласие (рис. 1).

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы:

1. Контрольная (группа сравнения) — стандартная подготовка к хирургическому вмешательству была дополнена в/в инфузией плацебо «Soluvit» (раствор поливитаминов желтого цвета, неотличимый от левосимендана). Скорость введения плацебо соответствовала инфузии левосимендана в дозе 0,05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин. За сутки до операции пациентов помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили в/в инфузию, аналогично группе больных с левосименданом.

levosimendan solution («Simdaks», Orion-Pharma, Finland). The drug was administered without loading dose. The day before surgery, patients were admitted to the ICU, where, under the control of non-invasive monitoring, the levosimendan infusion was performed at a dose of 0.05 mcg/kg/min — 0.1 mcg/kg/min.

Table 2 shows the comparative characteristics of patients in both groups.

As can be seen from the table, patients of compared groups did not differ by the basic demographic characteristics, gender and age. The important parametrs as LVEF, baseline NT-proBNP; the number of patients constantly receiving beta-blockers and aspirin in the perioperative period were also similar in both groups. The only differ-

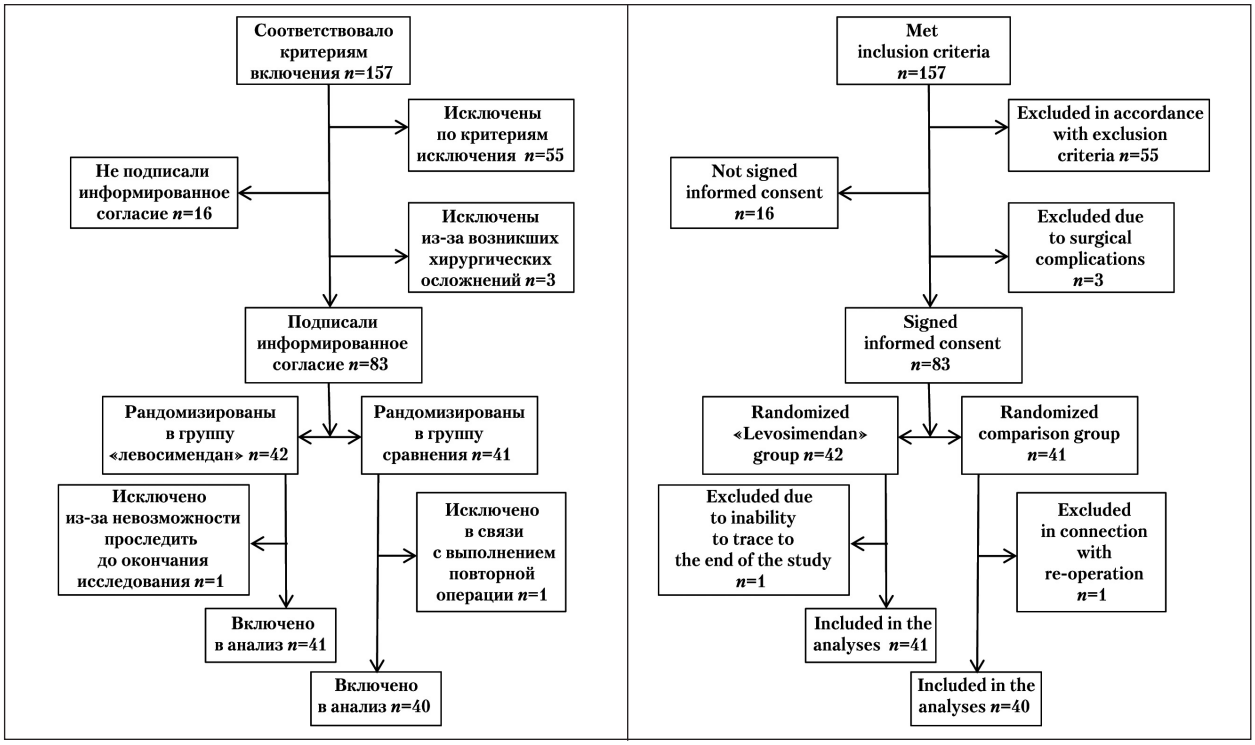


Рис. 1. Consort диаграмма проводимого исследования.
Fig. 1. Consort chart of the study conducted.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Таблица 2. Общая характеристика больных сравниваемых групп.
Table 2. General characteristics of the patients compared groups.

Indicators	Values of indicators in patients groups		*P*
	Control	Levosimendan	
Number of patients	40	41	
Average age, years	71±3	70±4	0.5
Gender, m/f, (%)	22/40 (55%)	24/41 (58.5%)	0.75
Ejection fraction, %	31 (29; 33)	32 (30; 33)	0.28
NT-proBNP, pg/ml	799 (768; 860)	775 (743; 845)	0.26
CI, l/min*m^2	2.9 (2.7; 3.0)	3.0 (2.9; 3.1)	0.01
Perioperative beta-blockers, yes/%	33/40 (82.5%)	34/41 (82.9%)	0.96
Perioperative aspirin, person/%	36/40 (90%)	37/41 (90.2%)	0.49
Laparoscopic hernia repair, operation/%	17/40 (42.5%)	22/41 (53.7%)	0.92
Laparoscopic cholecystectomy, operation/%	23/40 (57.5%)	19/41 (46.3%)	0.89

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: Indicators — показатели; Values of indicators in patients groups — значения показателей в группах больных; Control — контроль; Levosimendan — левосимендан; Number of patients — число больных; Average age, years — средний возраст, годы; Gender, m/f, (%) — пол, м/ж, (%); Ejection fraction — фракция изгнания левого желудочка ; NT-proBNP, pg/ml — неактивный участок предше-ственника мозгового натрийуретического полипептида, пг/мл; CI, l/min•m^2 — сердечный индекс, л/мин•м^2; Perioperative beta-blockers, yes/% — периоперационный прием бета-блокаторов, да/%; Periopera-tive aspirin, person/% — периоперационный прием аспирина (человек/%); Laparoscopic hernia repair, operation/% — лапароскопическая герниопластика, операции/%; Laparoscopic cholecystectomy, operation/% — лапароскопическая холецистэктомия. операции/%. Здесь и в табл. 3: *p* — точный критерий Фишера. Данные представлены как средние со стандартным отклонением, медианы с межквартильным интервалом и доли от общего количества.

Note: NT-proBNP — inactive portion of the precursor of brain natriuretic polypeptide; CI — cardiac index. Here and in Table 3: *P* — significance level by Fisher's exact test. Data are presented as means and standard deviations, or medians and interquartile intervals; percentage of the total is in brackets.

2. Основная (исследуемая группа) — стандартная подготовка к оперативному вмешательству была дополнена в/в инфузией раствора левосимендана («Симдакс», Orion-Pharma, Финляндия). Препарат вводился без нагрузочной дозы. За сутки до операции пациентов помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили инфузию левосимендана в дозе 0,05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациентов обеих групп.

Как видно из представленной таблицы, пациенты сравниваемых групп не отличались по основным демографическим показателям — полу и возрасту. Были близки между собой и такие важные исходные показатели, как фракция изгнания левого желудочка, исходный уровень NT-proBNP; количество пациентов, постоянно принимающих бета-блокаторы и аспирин в периоперационном периоде. Единственное отличие обнаружено в значении показателя СИ (2,9 (2,7; 3,0) л/мин•м^2 в контрольной и 3,0 (2,9; 3,1) л/мин•м^2 в исследуемой группе; *p*=0,01).

Распределение больных в зависимости от объема оперативного вмешательства представлено на рис. 2.

Все больные, получавшие ВВ в предоперационном периоде, продолжали прием препаратов до дня операции и возобновляли его сразу после снятия ограничений на прием жидкости *per os*. Таким же образом поступали и с аспирином. Прием аспирина старались возобновить в первые 24 часа после операции.

Всем больным проводили стандартную премедикацию в палате за 0,5 часа до транспортировки в операционную: вводили дормикум в дозе 0,1 мг•кг$^{-1}$ в/м.

Индукцию анестезии проводили последовательным введением фентанила (2 мкг•кг$^{-1}$) и пропофола (1,7±0,4 мг•кг$^{-1}$). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии (нимбекс — 0,5 мг•кг$^{-1}$) под

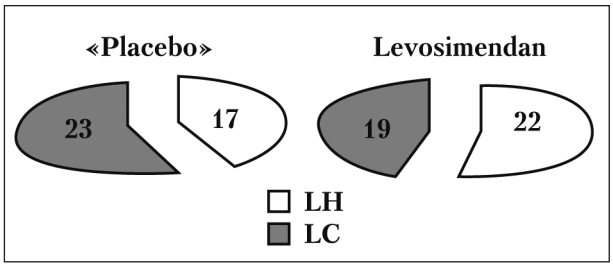


Рис. 2. Распределение больных в группах в зависимости от выполненной операции.
Fig. 2. The distribution of patients in groups depending on the operation.
Примечание. «Placebo» — плацебо; Levosimendan — левосимендан; LH — лапароскопическая герниопластика; LC — лапароскопическая холецистектомия.
Note. LH — laparoscopic hernia repair; LC — laparoscopic cholecystectomy.

ence found was the values of the CI: 2.9 (2.7; 3.0) l/min•m^2 in the control group versus 3.0 (2.9; 3.1) l/min•m^2 in the study group; *P*=0,01.

The distribution of patients depending on the type of a surgery is presented in Figure 2.

All patients treated with β-blockers (BB) in the preoperative period continued drug treatment until the day of surgery and resumed receiving BB immediately after the lifting of restrictions on peroral fluid intake. Likewise aspirin was received. Attempts to receiving Aspirin were made during the first 24 hours after surgery.

All patients underwent a standard premedication in the ward 0.5 hours before transportation to the operating room; dormicum was administered intramuscularly at a dose of 0,1 mg/kg.

Induction of anesthesia was performed by sequential administration of fentanyl (2 μg•kg^{-1}) and propofol

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40—60 отн. ед.). Поддержание анестезии проводили севофлураном (1,0—1,2 об%) и фентанилом (1,8±0,4 мкг•кг$^{-1}$•мин$^{-1}$) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс — 0,04±0,01 мг•кг$^{-1}$•час$^{-1}$).

Всем пациентам проводили ИВЛ в режиме CMV аппаратом Fabius GS+ с интегрированным монитором Infinity M (Dräger, Германия).

Всем больным в режиме online проводили мониторинг: ЭКГ с подсчетом ЧСС; АД неинвазивным методом; SpO_2 с пульсоксиметрической кривой; объема вдоха/выдоха; FiO_2; $EtCO_2$; частоты дыхания; герметичности дыхательного контура; содержания севофлурана в свежей газово-наркотической смеси и конце выдоха.

Для ЧП-ЭхоКГ использовали аппарат Sonos Agilent 5500 и мультиплановый датчик Omni-2 (Philips). В 4-камерной проекции «методом дисков» (Simpson) определяли ФИЛЖ$_S$, КДОЛЖ и КСОЛЖ. Для определения ФИЛЖТГ визуализировали поперечное сечение ЛЖ на уровне папиллярных мышц при трансгастральном положении датчика. ФИЛЖ$_{ТГ}$ вычисляли по формуле: ФИЛЖ$_{ТГ}$ = 100%*(КДПЛЖ$_{ТГ}$ — КСПЛЖ$_{ТГ}$) / КДПЛЖ$_{ТГ}$, где КДПЛЖ — конечно-диастолическая площадь ЛЖ, КСПЛЖ — конечно-систолическая площадь ЛЖ. МОК (минутный объем кровообращения) определяли по стандартной методике.

Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой

Целевыми показателями были выбраны следующие:

1. BIS — 40—60 ед. Регулировали болюсами пропофола (20 мг, при превышении порога в 60 ед.) и увеличением или уменьшением ETanesth.
2. ЧСС — 50—90 уд/мин. При превышении указанных значений и неэффективности инфузионной терапии, подключали дозированную инфузию эсмолола; Если ЧСС снижалась до 50 уд/мин и менее, то использовали повторяющиеся болюсы атропина, и (или) проводили временную чреспищеводную ЭКС.
3. АД среднее — 65—90 мм рт. ст. При превышении указанных значений, прежде всего, обращали внимание на BIS (см. пункт 1), и использовали болюсы фентанила (50—100 мкг). Если АДср снижалось до уровня менее 65 мм рт. ст., то проводили инфузионную пробу с нагрузкой (болюс стерофундина 4 мл/кг), при отсутствии эффекта подключали инфузию добутамина с начальной скоростью 5 мкг/кг•мин.
4. При развитии стойкой гипотензии при введении левосимендана (гипотензия со значением АДср ⩽60 мм рт. ст. в течение более 15 мин при дозе левосимендана менее 0,05 мкг/кг•мин, требующая введения добутамина со скоростью более 7 мкг/кг•мин или норадреналина (>0,2 мкг/кг•мин) инфузию препарата прекращали. Больных, тем не менее, анализировали в составе исследуемой группы.

По окончании операции всех пациентов помещали в ПИТ. Использовали идентичную тактику проведения инфузионной терапии в обеих группах: стерофундин с начальной скоростью 2—5 мл/кг•час.

Обезболивание в послеоперационном (п/о) периоде проводили с использованием лорноксикама (Ксефокам, Nycomed (Австрия), который вводили «по требованию» в дозе 0,1 мг/кг в/м. Оценка по визуально — аналоговой шкале «ВАШ» во время пребывания в ПИТ не должна была превышать 3-х баллов.

(1.7±0.4 mg•kg^{-1}). Tracheal intubation was performed on the background of a total muscle relaxation (Nimbex — 0.5 mg•kg^{-1}) under the control of TOF (TOF-Watch, Organon, Netherlands) and BIS monitoring (40—60 rel. units). Maintenance of anesthesia was performed with sevoflurane (1.0—1.2 vol%) and fentanyl (1.8±0.4 μg•kg^{-1}•min^{-1}) over the total periodic paralysis (Nimbex — 0.04±0.01 mg•kg^{-1}•h^{-1}).

All patients underwent mechanical lung ventilation in a CMV mode with the aid of a Fabius GS+ machine equipped with an integrated Infinity M monitor (Dräger, Germany).

All patients were on-line monitored for the following parameters: ECG heart rate by counting; non-invasive blood pressure; SpO_2 with pulse oxymeter curve; inspiratory/expiratory volume; FiO_2; $EtCO_2$; respiratory rate; tightness of the breathing circuit; sevoflurane content in fresh gas-drug mixture and at the end of expiration.

Device Sonos Agilent 5500 and a multi-sensor Omni-2 (Philips) were used for transesophageal echocardiography. The 4-chamber projection «method drives» (Simpson) determined LV EFS, LV end-diastolic volume and LV end-systolic volume. To determine the Transgastral (TG) LVEF, cross-section of the LV at the level of papillary muscles during transgastral position sensor was visualized. The Transgastral LV EF calculated by the formula:

LV EFTG = 100%*(EDLVATG — ESLVATG) / EDLVATG, where EDLVA was the end-diastolic left ventricular area and ESLVA was end-systolic left ventricular area. The minute volume of blood circulation was determined by the standard method.

The control algorithm of the depth of anesthesia and hemodynamics.

Targets were chosen as follows:

1. BIS — 40—60 units. Adjusted boluses propofol (20 mg, exceeding the threshold of 60 units) and increasing or decreasing ETanesth.
2. HR — 50—90 beats/min. If these values were exceeded and infusion therapy was inefficient, the infusion of esmolol dosage was initiated. If the heart rate decreased to 50 beats/min or less, the repetitive use of atropine boluses, and (or) a temporary transesophageal pacing were performed.
3. Mean arterial pressure (MAP): 65—90 mm Hg. When exceeding these values, the attention was drew to BIS (see item 1), and boluses of fentanyl were employed (50 — 100 mcg). If MAP decreased to less than 65 mm Hg, the infusion test was performed t with a load (sterofundin bolus of 4 ml/kg); if there was no effect, the infusion of dobutamine was initiated at an initial rate of 5 mcg/kg•min.
4. With the development of persistent hypotension when injecting (at a hypotension with MAP value ⩽60 mmHg over 15 min at a dose of levosimendan less than 0.05 μg/ kg•min that required infusion of dobutamine at a rate of over 7 μg/kg•min or norepinephrine >0.2 μg/kg•min), infusion of the drug was stopped. Patients, however, were tested within the studied group.

After surgery all patients were transferred to the ICU. We used identical tactics of infusion therapy in both groups: Sterofundin an initial rate of 2—5 ml/kg•h.

Analgesia in the postoperative (p/o) period was performed with lornoxicam (Xefocam, Nycomed,Austria), which was administered intramuscularly (i/m)»on

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Оценка готовности пациента для перевода из ПИТ в палату общехирургического отделения. Для определения времени готовности пациента к переводу из ПИТ в палату общехирургического отделения использовалась модифицированная шкала Aldrete J.A. (1970) [27], основные принципы которой изложены ниже:

1. больной полностью ориентирован, правильно называет фамилию, адрес, номер домашнего телефона;
2. больной поднимает голову, руки, самостоятельно поворачивается в постели (может самостоятельно перейти с кровати на каталку);
3. отсутствует болевой синдром (менее 3-х баллов по визуально — аналоговой шкале);
4. нет нарушений дыхания, кровообращения;
5. отсутствуют признаки послеоперационного делирия и ажитации.

Критерии выписки из стационара. Решение о возможности выписки из стационара принималось хирургами без участия врачей — анестезиологов-реаниматологов. Минимальный срок пребывания в стационаре соответствовал внутренним нормативам госпиталя; превышение этого срока свидетельствовало о возникновении осложнений. Основными критериями считали: стабильность гемодинамики и сердечного ритма, отсутствие раневой инфекции, повышения температуры, нормализация перистальтики кишечника, способность к самообслуживанию.

Исследование. Были выделены 3 этапа исследования:

1. Исход: за 24 часа до начала операции перед инфузией левосимендана или плацебо;
2. Индукция: после индукции анестезии до начала операции;
3. 24 часа п/о: через 24 часа после окончания операции;

на которых фиксировали значения СИ, ФИлж. На тех же этапах брали пробу крови для определения содержания NT -proBNP.

Фиксировали необходимое время пребывания в ПИТ и стационаре, частоту развития инфарктов и инсультов в ранние (до 30 суток) сроки после перенесенной операции, 30-ти дневную и годовую летальность.

Inotropes score определяли как максимальное значение скорости инфузии добутамина в течение анестезии и первых 24 часов послеоперационного периода.

Статистический анализ.

Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением применяли U-критерий Уитни–Манна.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием парного теста Вилкоксона и поправки Бонферрони.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а не-

demand» at a dose of 0.1 mg/kg. Assessment according to visual analog scale during the stay in the ICU should not exceed 3 points.

The assessment of readiness of the patient for transferring from ICU to the general surgery department ward. To determine the readiness of the patient to transfer from ICU to the ward of general surgical department, a modified scale Aldrete J. A. (1970) [27] was employed;, the basic principles of the scale are shown below:

1. The patient is fully oriented, correctly calls the name, address, home phone number;
2. The patient raises his head, hands, independently rotates himself in the bed (can move from the bed to a wheelchair);
3. There is no pain (less than 3 points on visual — analogue scale);
4. Nor respiratory disorders, nor alterations of blood circulation are evident;
5. There are no signs of postoperative delirium and/or agitation.

Criteria for discharge from the hospital. The decision on the discharge from hospital was taken by surgeons without the involvement of anesthesiologists-reanimatologists. The minimum stay in the hospital met internal regulations of the hospital; exceeding of this term indicated the occurrence of complications. The main criteria are: stability of hemodynamics and cardiac rhythm, no wound infection, no fever, normalization of intestinal motility, the ability to self-service.

Study. There were three stages of the study:

1. Initiation: 24 hours before the operation prior to the infusion of levosimendan or placebo;
2. Induction: after induction of anesthesia before the surgery;
3. 24 hour p/o: 24 hours after the operation;

At each stage the values of CI and LVEF were evaluated, and a blood sample was harvested to determine the NT-proBNP.

The required time of staying at ICU and ward, frequencies of myocard infarction and insults in early (up to 30 days) period after the surgery, and 30-day and 1 year lethality were registered.

Inotropes score was defined as the maximum rate of infusion of dobutamine during anesthesia and the first 24 hours post-surgery.

Statistical analysis. Quantitative parameters were analyzed for normal distribution by Lilliefors and Shapiro-Wilk tests. For comparison of normally distributed quantitative variables t- Student test was used. When the distribution of quantitative differed from normal one, Mann-Whitney criterion was used.

To compare qualitative attributes criterion χ^2 (chi-square) and Fisher's exact test were employed.

To analyse the dynamics of parameters that did not follow the normal distribution, rank analysis of variance according to Friedman with a posterior analysis using the paired Wilcoxon test and the Bonferroni correction were employed.

Mean values of normally distributed quantitative parameters were presented by arithmetic means and standard deviation; for variables the distribution of which was differed from the normal one, the median and interquartile range were calculated.Differences were accepted as statistically significant at the level of $P<0.05$.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Таблица 3. Показатели послеоперационной летальности и частоты развития осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых группах.
Table 3. Postoperative mortality and the incidence of complications (myocardial infarction and stroke) in compared groups.

Indicators	Values of indicators in patients groups		*P*
	Control	Levosimendan	
30-day mortality	2/40 (5%)	1/41 (2.4%)	1.0
Annual mortality	4/40 (10%)	2/41 (4.9%)	0.36
Myocardial infarction within 30 days p/o	4/40 (10%)	1/41 (2.4%)	0.36
Stroke within 30 days p/o	2/40 (5%)	1/41 (2.4%)	1.0

Примечание. 30-day mortality — 30-дневная летальность; Annual mortality — годовая летальность; Myocardial infarction within 30 days p/o — инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции; Stroke within 30 days p/o — инсульт в течение 30-ти дней после операции.

Таблица 4. Некоторые показатели течения периоперационного периода в сравниваемых группах.
Table 4. Some indicators of current perioperative period in compared groups.

Indicators	Values of indicators in patients groups		*P*	Method of statistical analysis
	Control	Levosimendan		
Inotropes	33/40 (82,5%)	18/41 (43,9%)	0,001	χ^2 (chi-square)
Inotropes score	7 (5; 8)	0 (0; 5)	0,00001	Mann-Whitney *U*-Test
ICU, days	3 (2; 4)	1 (1; 2)	0,00001	Mann-Whitney *U*-Test
Days inpatient	10 (9; 11)	7 (7; 8)	0,00000	Mann-Whitney *U*-Test

Примечание. Inotropes — инотропы. Здесь и в табл. 5: Inotropes score — доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения; ICU, days — среднее время пребывания в палате интенсивной терапии; Days inpatient — среднее время пребывания в стационаре. Method of statistical analysis — метод статистического анализа.
Note. Here and in Table. 5: Inotropes score — dobutamine dose required to maintain effective blood circulation; ICU, days — average stay in intensive care unit.

нормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом.

Различия принимали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Для расчетов использовали программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты и обсуждение

Влияние инфузии левосимендана на показатели летальности и время госпитализации.

Статистически значимых межгрупповых отличий в показателях 30-ти дневной и годовой летальности обнаружено не было (табл. 3).

Число больных, нуждавшихся в инотропной поддержке в интра- и ближайшем послеоперационном периоде, было заметно ниже в исследуемой группе (табл. 4).

Доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения, отличалась существенно: в контрольной группе она составляла 7 (5; 8) мкг/кг•мин, а в исследуемой — 0 (0; 5) мкг/кг•мин ($p<0,001$). Это важное обстоятельство: для обеспечения адекватного сердечного выброса и тканевой перфузии в контрольной группе 33 больным из 40 потребовалась инфузия добутамина со средней скоростью 7 мкг/кг*мин. В группе с предварительной инфузией левосимендана и количество таких пациентов было почти в два раза меньше, и IS значительно ниже.

The calculations were performed with the aid of the program Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Results and Discussion

Effect of levosimendan infusion on mortality rates and hospitalization time. Analysis showed no statistically significant intergroup differences in 30-day and annual mortality (Table 3).

Table 4 demonstrates that the number of patients required an inotropic support during the intra- and immediate postoperative period was significantly lower in the study group compared to the control group.

It was shown that the dobutamine dose required to maintain an effective blood circulation differed significantly: in the control group it was 7 (5; 8) μg/kg•min, whereas in the study group no dobutamin required, 0 (0; 5) μg/kg•min ($P<0.001$). Importantly, to ensure adequate cardiac output and tissue perfusion in the control group, 33 of 40 patients required infusion of dobutamine at an average rate of 7 μg/kg•min. In the group with pre-infusion of levosimendan the number of such patients was almost twice smaller and IS values were significantly lower.

Development or decompensation of a heart failure (according to previous study on the dynamics of

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Таблица 5. Предикторы удлинения сроков госпитализации в контрольной группе (коэффициенты корреляции с $p<0,05$).
Table 5. Predictors of prolongation of hospitalization in the control group (correlation coefficients with $P<0.05$).

	EF	EF induc	EF 24	BNP	BNP induc	BNP 24	CI source	CI induc	CI 24	Inotropes score	ICU days	Days inpatient
EFori	1.00	0.82	**0.69**	**-0.55**	-0.40	-0.42	0.83	0.78	0.72	-0.49		
EF induct	0.82	1.00	0.71	**-0.59**	-0.42	-0.44	0.77	0.73	**0.69**	-0.41	-0.37	-0.35
EF 24	**0.69**	0.71	1.00	**-0.58**	-0.46	-0.48	**0.67**	**0.65**	**0.62**	-0.45		
BNPori	**-0.55**	**-0.59**	**-0.58**	1.00	0.73	0.81	-0.41	-0.46	**-0.54**	**0.54**		
BNP induct	-0.40	-0.42	-0.46	0.73	1.00	0.90			-0.46	0.41		
BNP 24	-0.42	-0.44	-0.48	0.81	0.90	1.00			**-0.50**	0.46		
CI ori	0.83	0.77	**0.67**	-0.41			1.00	0.87	0.72	-0.48	-0.37	-0.48
CI induct	0.78	0.73	**0.65**	-0.46			0.87	1.00	**0.70**	-0.39		-0.34
CI 24	0.72	**0.69**	**0.62**	**-0.54**	-0.46	**-0.50**	0.72	**0.70**	1.00	**-0.65**	-0.46	**-0.50**
Inotropes score	-0.49	-0.41	-0.45	**0.54**	0.41	0.46	-0.48	-0.39	**-0.65**	1.00	**0.59**	0.80
ICU days		-0.37					-0.37		-0.46	**0.59**	1.00	0.89
Days inpatient		-0.35					-0.48	-0.34	**-0.50**	0.80	0.89	1.00

Примечание. Этапы: ori — «исходно»; induct — «индукция»; 24 — «24 часа после операции»; EF — фракция изгнания на вышеуказанных этапах; BNP — содержание NT-proBNP на вышеуказанных этапах; CI — сердечный индекс на вышеуказанных этапах. Шрифт: Средняя умеренная корреляция; **Средняя заметная корреляция**; Сильная корреляция.
Note: Stages: ori — originally; induct — «Induction»; 24 — «24 hours after surgery»; EF — ejection fraction on the above stages; BNP — NT-proBNP level in the above-mentioned stages; CI — cardiac index in the above-mentioned stages. Type style: Average moderate correlation; **Noticeable average correlation**; The strong correlation.

Развитие или декомпенсация сердечной недостаточности (по данным динамики ФИлж, СИ и содержания NT-proBNP [см. с. 54]) послужили основной причиной продленного пребывания в ПИТ и стационаре пациентов контрольной группы. Так время пребывания в ПИТ составило в контрольной группе 3 (2; 4) суток, а в основной 1 (1; 2) сутки; в стационаре — 10 (9; 11) суток, против 7 (7; 8) суток, соответственно.

Выявление предикторов удлинения сроков госпитализации. В контрольной группе средняя (заметная) корреляционная связь времени пребывания в ПИТ установлена с дозой инотропных препаратов, используемых в периоперационном периоде (IS) (r=0,59; p<0,05); средняя (умеренная) отрицательная — с:

- $ФИ_{индукция}$ (r=-0,37; p<0,05);
- $СИ_{исход}$ (r=-0,37; p<0,05) и
- $СИ_{24\ часа\ п/о}$ (r=-0,46; p<0,05).

Эти же показатели служили предикторами продленной госпитализации пациентов обсуждаемой группы (табл. 5).

Заслуживает внимания средняя отрицательная корреляционная связь NT-proBNP и ФИлж (табл. 5), что подтверждает известное мнение о взаимозаменяемости обсуждаемых показателей при выработке суждений о наличии и степени выраженности сердечной недостаточности.

В основной группе была обнаружена очень сильная корреляционная связь времени пребывания в ПИТ с показателем «inotropes score» (r=0,97; p<0,05).

Сильная корреляционная связь времени госпитализации в ПИТ отмечена с уровнем NT-proBNP на этапе индукции анестезии (r=0,73;

LVEF, CI and content of NT-proBNP) were the main reasons for a prolonged stay in ICU and hospital for patients from the control group (Table 4). Threfore, patients staying in ICU was 3 (2; 4) days for the control group, and 1 (1; 2) day for the study group, whereas the hospital staying was10 (9; 11) days (for control group) and 7 (7; 8) days (study group).

Identifying predictors of prolongation of hospitalization. In control group, a moderate positive correlation between the length of stay in the ICU and a dose of inotropic drugs used in the perioperative period (IS) was established: r=0,59; P<0.05). Moderate negative correlation coefficients were determined for length of ICU stay and following parameters:

- $EF_{induction}$ (r=-0.37; P<0.05);
- CI_{source} (r=-0.37; P<0.05);
- $CI_{24\ hours\ p/o}$ (r=-0.46; P<0.05).

These parameters might serve as predictors of prolonged hospitalization of patients from the control group (Table 5).

Moderate negative correlation between NT-proBNP and LVEF (Table 5) deserves attention since it confirms the well-known opinion on the interchangeability of parameters when making judgments about the presence and severity of heart failure.

In the study group a very strong correlation between the duration of staying in the ICU and the index «inotropes score» was revealed: r=0.97; P<0.05.

A strong correlation coefficient between the longevity of hospitalization at the ICU and NT-proBNP level at the stage of induction of anesthesia (r=0.73; P<0.05), whereas the correlation coefficients of longevity of ICU stay and LVEF during the «induction» or «24 hours p/o» and $CI_{24\ h\ p/o}$ were of moderate values.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

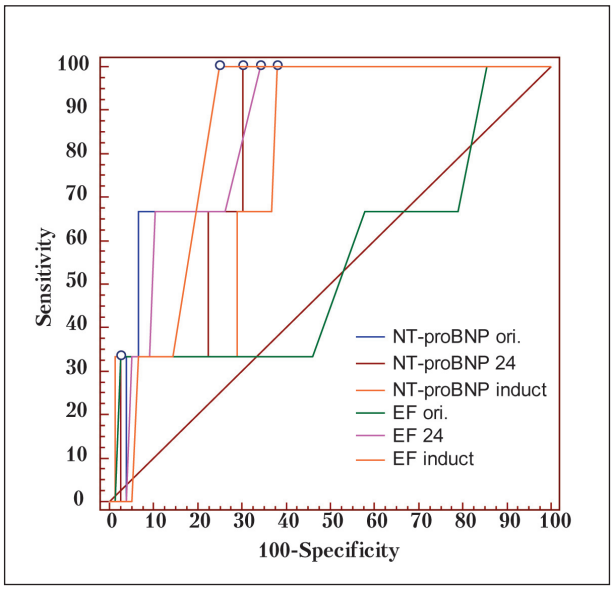


Рис. 3. ROC — кривые для 30-дневной летальности в кумулятивной группе (*n*=81).
Fig. 3. ROC curves of 30-day mortality in the cumulative group (*n*=81).
Примечание: Здесь и для рис. 4: Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; Этапы: ori — «исходно»; 24 — «24 часа после операции»; induct — «индукция»; NT-proBNP — содержание на вышеуказанных этапах; EF — фракция изгнания на вышеуказанных этапах.
Note: For Fig 3. 4: Stages: ori — originally; induct — «Induction»; 24 — «24 hours after surgery»; NT-proBNP level in the above-mentioned stages; EF — ejection fraction on the above stages.

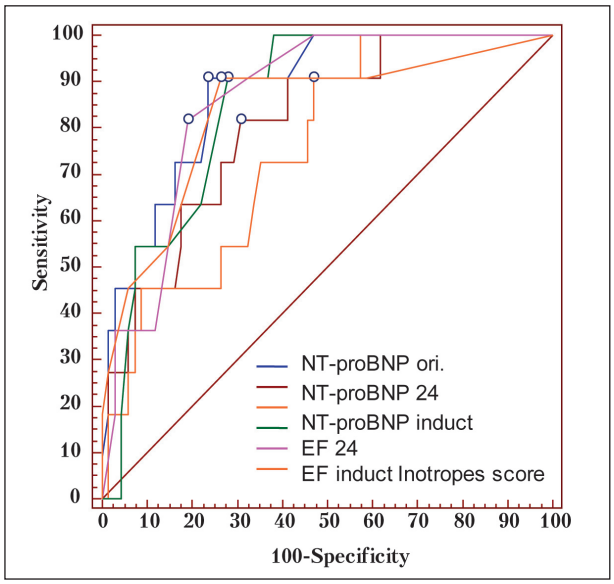


Рис. 4. ROC — кривые годовой летальности в кумулятивной группе (*n*=81).
Fig. 4. ROC curves of annual mortality in the cumulative group (*n*=81).
Примечание: Intropes score — доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения.

p<0,05); средней степени с ФИлж на этапах «индукция» и «24 часа п/о» и СИ$_{24\ часа\ п/о}$.

Те же предикторы определяли и продолжительность госпитализации.

Предикторы 30-ти дневной и годовой летальности. Одним из лучших соотношений чувствительность/специфичность в плане прогнозирования 30-ти дневной летальности в кумулятивной группе обладал показатель «NT-proBNP» на этапе «исход» — AUC=0,86 [0,77 to 0,93] *p*<0,0001 (рис. 3).

Несколько меньшей прогностической значимостью обладали такие показатели, как NT-proBNP$_{24часа}$ (AUC=0,82 [0,71; 0,89]; *p*=0,0004) и NT-proBNP$_{индукция}$ (AUC=0,77 [0,67; 0,86]; *p*=0,02).

Однако наибольшей прогностической ценностью обладал показатель «Inotropes Score» (AUC=0,89 [0,80; 0,95]; *p*<0,0001).

Те же показатели сохраняли свое значение и при анализе годовой летальности (рис. 4).

Однако в данном случае наибольшей прогностической ценностью обладал критерий «NT-proBNP исход»: AUC=0,88 [0,79; 0,94]; *p*<0,0001.

Разделение больных на группы «левосимендан» и «контроль» оставляло в силе прогностическое значение описанных параметров для кумулятивной группы.

The same predictors determined the duration of hospitalization.

Predictors of 30-day and annual mortality. The best sensitivity/specificity ratio in predicting 30-day mortality in the cumulative group had an indicator of «NT-proBNP» at an «initial stage»: AUC=0.86 (range 0.77—0.93, *P*<0.0001.

A lesser prognostic value had such indicators as NT-proBNP$_{24\ hours}$ (AUC=0.82 [0.71; 0.89]; *P*=0.0004) and NT-proBNP$_{induction}$ (AUC=0.77 [0.67; 0.86]; *P*=0.02).

The most predictive value, however, had the indicator «Inotropes Score» (AUC=0.89 [0.80; 0.95]; *P*<0.0001).

The same indicators retained their values when the annual mortality was analyzed.

However, in this case the highest predictive value had the criterion «NT-proBNP at initial»: AUC=0,88 [0,79; 0,94]; *P*<0,0001.

Dividing the patients into groups «levosimendan» and «control» upholds the prognostic significance of the described parameters for the cumulative group.

Further analysis in «levosimendan» group identified two subgroups:

(a) with a reduced left ventricular ejection fraction (0.3 <LVEF<0.5), 28 patients;

(b) with a low left ventricular ejection fraction (LVEF⩽0.3), 13 patients.

Post-hoc analysis showed that the levosimendan infusion in patients with EF⩽30% reduced NT-proBNP by 76.9% (10/13), whereas the same proce-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

При дальнейшем анализе в группе «левосимендан» были выделены две подгруппы:

• со сниженной фракцией изгнания левого желудочка (0,3<$ФИ_{лж}$<0,5) — 28 пациентов и

• с низкой фракцией изгнания левого желудочка ($ФИ_{лж}$<0,3) — 13 пациентов.

Post-hoc анализ показал, что введение левосимендана при ФИ⩽30 снижало NT-proBNP на 76,9% (10/13), а при ФИ>30 только на 53,6% (15/28). Разница незначима (p=0,29). Хотя тенденция прослеживается: левосимендан тем эффективнее, чем ниже исходная фракция левого желудочка.

И еще одно интересное наблюдение:

• если левосимендан был эффективен, т.е. при снижении NT-proBNP, годовая смертность составила 0% (0/23), тогда как в подгруппе без снижения NT-proBNP годовая смертность — 11,7% (2/17) (p=0.06). Опять тенденция, не подтвержденная статистически, скорее всего, из-за недостаточной выборки.

Итак, в данном исследовании показано, что предоперационная подготовка с использованием левосимендана у пожилых пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка уменьшает необходимые сроки пребывания пациентов в ПИТ и укорачивает сроки госпитализации.

Нам не удалось показать снижение госпитальной и годовой летальности в группе больных с предоперационным введением левосимендана. Однако, скорее всего, это ложноотрицательный результат, поскольку прослеживается явная тенденция, указывающая на возможность подобного сценария. Вероятно, дальнейшие исследования и расширение выборки позволят положительно ответить на этот вопрос.

Нам также не удалось доказать увеличение эффективности левосимендана по мере уменьшения исходной $ФИ_{лж}$, что, однако, скорее является результатом малой выборки, чем истинным отсутствием ожидаемого события. Так что результаты нашего исследования хотя и не подтверждают, но и не опровергают высказанное [14, 15] мнение о большей эффективности тестируемого препарата в группах с прогрессивно убывающей $ФИ_{лж}$ в исходе.

Ограничения. Исследование проведено в небольшой выборке, что обусловлено рядом причин, среди которых ограниченное количество больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в госпитале и участие в проводимом исследовании всего двух центров.

Данные обстоятельства накладывают ряд ограничений: результатам, имеющим статистическую значимость, по-видимому, стоит доверять, тогда как, видимая «на глаз» тенденция, не подтвержденная статистическим анализом, скорее всего, не говорит об отсутствии закономерности.

dure performed in patients with EF>30 resulted in decrease of values only by 53.6% (15/28). The difference was not significant (P=0.29). Therefore, levosimendan has a trend to be more effective when the initial fraction of the left ventricle is lower.

Another interesting observation was revealed by the study:

• if levosimendan was effective (at lowered NT-proBNP levels), the annual mortality was 0% (0/23), whereas in the subgroup without decrease of NT-proBNP the annual mortality was 11,7% (2/17) (P=0.06). Again, the data revealed a trend, although not statistically confirmed that most likely stem from an insufficient sampling.

Therefore, this study shows that preoperative preparation using levosimendan in elderly patients with reduced left ventricular ejection fraction decreases the required length of stay of patients in the ICU, and shortens the period of hospitalization.

We failed to show a reduction in in-hospital and annual mortality in patients with preoperative injection of levosimendan. However, it is most likely false negative, since there is a clear tendency indicating the possibility of such a scenario. Probably, further studies and expansion of number of patients will allow to answer positively to this question.

We also failed to show an increase in the efficiency of levosimendan with decreasing the initial LVEF, which, however, was rather a result of insufficient number of patients than a true lack of an expected event. Therefore, the results of our study, although not confirm but also not deny, the expressed views [14, 15] that the drug is more effective in those patients that possess progressively decreasing initial LVEF values.

Limitations. The study was performed with a relatively small sample, which is due to several reasons including the limited number of patients with reduced left ventricular ejection fraction in the hospital and participation in the ongoing study of only two centers.

These circumstances impose a number of limitations: the statistically significant results, apparently, worth bof a trust, whereas visible «by eye» trend, which has not been confirmed by statistics, most likely, does not provide evidence for the absence of regularity. Further research is needed, perhaps, in a much expanded format to confirm the clinical significance of detected trends.

Conclusion

The results suggest:

1. Levosimendan infusion at a rate of 0,05 mcg/kg/min — 0,1 mcg/kg/min to patients with low left ventricular ejection fraction immediately prior to surgery reduces the length of stay in the ICU for 2 days and the required staying at the hospital for 3 days.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Требуются дальнейшие исследования, возможно, в значительно расширенном составе для подтверждения клинической значимости обнаруженных тенденций.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Инфузия левосимендана со скоростью 0,05—0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка непосредственно перед выполнением хирургического вмешательства снижает сроки пребывания в ПИТ на 2 суток и на 3 суток необходимое время пребывания в стационаре.

2. Основными предикторами удлинения сроков госпитализации у пациентов обеих групп явились IS, отсутствие изменений или снижение $ФИ_{лж}$; СИ и увеличение уровня NT-proBNP.

3. Для снижения периоперационной смертности в качестве предоперационной подготовки за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства рекомендуется в/в инфузия левосимендана со скоростью 0.05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка.

Конфликт интересов. Лихванцев В. В. является лектором компании Orion-Pharma (Финляндия).

2. The main predictors of prolongation of hospitalization of patients in both groups were Inotropes score, no change or a decrease in LVEF; CI and the increase in the level of NT-proBNP.

3. To reduce the perioperative mortality as a preoperative preparation the day before the alleged noncardiac surgery, the i/v levosimendan infusion is recommended at a rate of 0,05 mcg/kg /min — 0,1 mcg/kg/min in patients with low left ventricular ejection fraction.

Conflict of interest. Likhvantsev V.V. is a lecturer of the company Orion-Pharma (Finland).

Литература

1. *Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P., Pelosi P., Metnitz P., Spies C., Vallet B., Vincent J.L., Hoeft A., Rhodes A.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology.* Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012; 380 (9847): 1059—1065. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61148-9. PMID: 22998715
2. *Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П.* Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 57—66. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57
3. *Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А.* Изучение клинической значимости анестетического прекондиционирования (открытая база данных). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 82—85. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85
4. *Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А.* Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18—24. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24
5. *Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J., Heikkilä L., Kuitunen A., Lehtonen L., Verkkala K., Mattila S., Salmenperд M.* Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (4): 660—668. http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0806. PMID: 9597417
6. *Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Guarracino F., Pellegrini F., Pietropaoli P., Singer M.* Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (2): 198—204. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen367. PMID: 19151048
7. *Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkinen L.O., Kivikko M., Laine M., Leino K.A., Kuitunen A.H., Kuttila K.T., Peräkylä T.K., Sarapohja T., Suojaranta-Ylinen R.T., Valtonen M., Salmenperä M.T.* Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (2): 448—454. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.029. PMID: 19161758
8. *Lahtinen P., Pitkänen O., Pölönen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A.* Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo — controlled trial. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (10): 2263—2270. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227b97. PMID: 21666445
9. *Parissis J.T., Paraskevaidis I., Bistola V., Farmakis D., Panou F., Kourea K., Nikolaou M., Filippatos G., Kremastinos D.* Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (11): 1489—1492. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.052. PMID: 17126656
10. *De Hert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P.J.* The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ven-

References

1. *Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P., Pelosi P., Metnitz P., Spies C., Vallet B., Vincent J.L., Hoeft A., Rhodes A.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology.* Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012; 380 (9847): 1059—1065. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61148-9. PMID: 22998715
2. *Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P.* Profilaktika kardialnykh oslozhnenii vneserdechnykh operatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 57—66. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57. [In Russ.]
3. *Likhvantsev V.V., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A.* Izuchenie klinicheskoi znachimosti anesteticheskogo prekonditsionirovaniya (otkrytaya baza dannykh). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Investigation of the clinical value of anesthetic preconditioning (an openaccess database). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 82—85. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85. [In Russ.]
4. *Avdeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A.* Optimizatsiya monitoringa gemodinamiki bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efficiency of transpulmonary thermodilution in the optimization of intensive treatment in patients with severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 18—24. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24. [In Russ.]
5. *Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J., Heikkilä L., Kuitunen A., Lehtonen L., Verkkala K., Mattila S., Salmenperд M.* Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (4): 660—668. http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0806. PMID: 9597417
6. *Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Guarracino F., Pellegrini F., Pietropaoli P., Singer M.* Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (2): 198—204. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen367. PMID: 19151048
7. *Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkinen L.O., Kivikko M., Laine M., Leino K.A., Kuitunen A.H., Kuttila K.T., Peräkylä T.K., Sarapohja T., Suojaranta-Ylinen R.T., Valtonen M., Salmenperä M.T.* Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (2): 448—454. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.029. PMID: 19161758
8. *Lahtinen P., Pitkänen O., Pölönen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A.* Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo — controlled trial. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (10): 2263—2270. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227b97. PMID: 21666445
9. *Parissis J.T., Paraskevaidis I., Bistola V., Farmakis D., Panou F., Kourea K., Nikolaou M., Filippatos G., Kremastinos D.* Effects of levosimendan

tricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766—773. http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000256863.92050.d3. PMID: 17377079

11. *Моисеев В.С., Poder P., Андреев Н.А., Руда М.Я., Голиков А.П., Лазебник Л.Б., Кобалава Ж.Д., Lehtonen L., Laine T., Nieminen M., Lie K.* Безопасность и эффективность левосимендана у больных левожелудочковой недостаточностью при остром инфаркте миокарда. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (RUSSLAN). *Клин. фармакология и терапия.* 2004; 13 (4): 32—38.
12. *Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M.* Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596—603. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.09.006. PMID: 22051419
13. *Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Orriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušič Š., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A.* Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 323—336. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022. PMID: 25734940
14. *Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H.* Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1224—1232. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.027. PMID: 24050857
15. *Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A., Guarracino F., Zangrillo A.* Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 634—646. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a. PMID: 21963578
16. *Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R., Salvagio F., Blanco N., Botbol A.L., Tanus E., del Mazo C.D.* The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 471—479. http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7. PMID: 18462650
17. *Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D.* Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing non-cardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154—159. PMID: 18424862
18. *Leppikangas H., Tenhunen J.J., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E.* Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal—arterial pCO2 gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (6): 785—792. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x. PMID: 18477074
19. *Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., LeJemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W.* Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102 (18): 2222—2227. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222. PMID: 11056096
20. *Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrovic V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9328): 196—202. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09455-2. PMID: 12133653
21. *Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T.; REVIVE Heart Failure Study Group.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103—111. http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004. PMID: 24621834
22. *Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., Lassus J., Lopez-Sendon J.L., Ponikowski P., Tavazzi L.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22): 2725—2736. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl193. PMID: 17000631
23. *Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П.* Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 26—31. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26
24. *Козлов И.А., Кричевский Л.А., Шумаков Д.В., Харламова И.Е., Ермакова И.П., Никонова Т.Ю., Завгородний В.Н.* Плазменный уровень неактивной части предшественника В-типа натрийуретического

on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (11): 1489—1492. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.052. PMID: 17126656

10. *De Hert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P.J.* The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766—773. http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000256863.92050.d3. PMID: 17377079
11. *Moiseyev V.S., Poder P., Andreyev N.A., Ruda M.Ya., Golikov A.P., Lazebnik L.B., Kobalava Zh.D., LehtonenL., Laine T., Nieminen M., Lie K.* Bezopasnost i effektivnost levosimendana u bolnykh levozheludochkovoi nedostatochnostyu pri ostrom infarkte miokarda. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie (RUSSLAN). [Safety and efficacy of levosimendan in patients with left-ventricular insufficiency in acute myocardial infarction. Randomized double-blind placebo-controlled trial (RUSSLAN)]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2004; 13 (4): 32—38. [In Russ.]
12. *Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M.* Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596—603. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.09.006. PMID: 22051419
13. *Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Orriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušič Š., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A.* Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 323—336. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022. PMID: 25734940
14. *Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H.* Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1224—1232. http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.027. PMID: 24050857
15. *Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A., Guarracino F., Zangrillo A.* Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 634—646. http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a. PMID: 21963578
16. *Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R., Salvagio F., Blanco N., Botbol A.L., Tanus E., del Mazo C.D.* The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 471—479. http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7. PMID: 18462650
17. *Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D.* Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing non-cardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154—159. PMID: 18424862
18. *Leppikangas H., Tenhunen J.J., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E.* Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal—arterial pCO2 gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (6): 785—792. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x. PMID: 18477074
19. *Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., LeJemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W.* Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102 (18): 2222—2227. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222. PMID: 11056096
20. *Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrovic V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9328): 196—202. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09455-2. PMID: 12133653
21. *Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T.; REVIVE Heart Failure Study Group.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103—111. http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004. PMID: 24621834
22. *Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., Lassus J., Lopez-Sendon J.L., Ponikowski P., Tavazzi L.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22): 2725—2736. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl193. PMID: 17000631
23. *Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zinina E.P.* Prediktory kardialnykh oslozhnenii operatsii na organakh bryush-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-48-61

пептида как предиктора функции сердца при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 3: 30—33. PMID: 16889209

25. *Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю.* Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 38—42. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38

26. *Ломиворотов В.В., Бобошко В.А., Бобошко А.В., Чернявский А.М., Николаев Д.А., Корнилов И.А., Шилова А.Н., Ломиворотов В.Н.* Использование интраоперационной внутриаортальной баллонной контрпульсации и левосимендана в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 6 (2): 75—81.

27. *White P.F., Song D.* New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (5): 1069—1072. http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199905000-00018. PMID: 10320170

Поступила 20.12.15

noi polosti i malogo taza u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 26—31. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26. [In Russ.]

24. *Kozlov I.A., Krichevsky L.A., Shumakov D.V., Kharlamova I.E., Ermakova I.P., Nikonova T.Yu., Zavgorodny V.N.* Plazmennyi uroven neaktivnoi chasti predshestvennika B-tipa natriiureticheskogo peptida kak prediktora funktsii serdtsa pri operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [The plasma level of an inactive moiety of B-type natriuretic peptide precursor as a predictor of cardiac function during operations under extracorporeal circulation]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2006; 3: 30—33. PMID: 16889209. [In Russ.]

25. *Moroz V.V., Nikiforov Yu.V., Krichevsky L.A., Aseyev V.M., Guseva O.G., Burzhunova M.G., Rybakov V.Yu.* Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bolnykh so snizhennoi fraktsiei izgnaniya levogo zheludochka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The significance of the cardiac peptide NTQproBNP in the assessment of risk for myocardial revascularization in patients with decreased left ventricular ejection fraction. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 38—42. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38. [In Russ.]

26. *Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Boboshko A.V., Chernyavsky A.M., Nikolaev D.A., Kornilov I.A., Shilova A.N., Lomivorotov V.N.* Ispolzovanie intraoperatsionnoi vnutriaortalnoi ballonoi kontrpulsatsii i levosimendana v kardiokhirurgii. [Intraoperative IABP and levosimendan use in cardiac surgery]. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2013; 6 (2): 75—81. [In Russ.]

27. *White P.F., Song D.* New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (5): 1069—1072. http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199905000-00018. PMID: 10320170

Submited 20.12.15

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 последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

УПРЕЖДАЮЩАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ

Т. И. Конарева[1], Е. Е. Байкова[1], Ю. П. Малышев[2]

[1] НИИ — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Россия, 350086 г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167
[2] Кубанский Государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Proactive Complex Hormone Therapy in the Clinical Guideline for the Managing the Potential Donor Organs in Brain-Dead Donors

T. I. Konareva[1], E. E. Baykova[1], U. P. Malyshev[2]

[1] S.V. Ochapovsky Research Institute of Krasnodar Regional Hospital №1, Ministry of Health of Krasnodar Region, 167, 1 May Str., Krasnodar 350086, Russia
[2] Kuban State Medical University, 4, Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia

Цель исследования: улучшить состояние гемодинамики и газообмена у потенциальных доноров органов сочетанием L-тироксина и трийодтиронина, метилпреднизолона, десмопрессина ацетата и инсулина.

Материалы и методы. Обследованы 98 потенциальных доноров с подтвержденным диагнозом «смерть мозга». После тяжелой черепно-мозговой травмы было 43 человека (1-я группа), после острого нарушения мозгового кровообращения — 55 человек (2-я группа). Методом простой рандомизации 1-ю и 2-ю группы разделили на подгруппы: основные (*n*=18 и *n*=30, соответственно, получившие L-тироксин, трийодтиронин и десмопрессин внутрь), и контрольные (*n*=25 и *n*=25, соответственно, не получившие эти препараты). Проводили: прямое измерение систолического, диастолического и среднего артериального давления, центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений; определяли значения Na^+ и K^+, pH, $PaCO_2$ и темп мочеотделения, содержание в крови свободного трийодтиронина и тироксина.

Результаты. В ходе интенсивной терапии у доноров обеих групп в контрольных подгруппах доза норадреналина и допмина значимо не изменилась, а в основных — на фоне гормонотерапии уменьшилась, что значимо для кровоснабжения органов. У потенциальных доноров в контрольных подгруппах не отмечено достоверных изменений артериального давления, что ожидаемо без коррекции основного обмена. В основных подгруппах выявлено его повышение, несмотря на снижение дозы вазопрессоров. В основных подгруппах, несмотря на экзогенное введение, Т3 остался на нижней границе значений нормы, а Т4 повысился. На фоне гормонотерапии установлено улучшения гемодинамики и газообмена, что важно для органного кровотока. Отторжение трансплантатов у реципиентов из контрольных подгрупп доноров значимо чаще, чем от доноров основных подгрупп.

Заключение. Дозы норадреналина и допмина на фоне гормонотерапии значимо снижаются, гемодинамика и газообмен улучшаются. В интенсивной подготовке доноров органов возможно использование гормонов щитовидной железы и гипофиза, назначаемых внутрь.

Ключевые слова: *смерть мозга; гормонотерапия; трансплантация*

Goal of study: to improve hemodynamics, respiratory exchange and metabolism of potential donor organs by using combination of L-thyroxin, triiodothyronine, methylprednisolone, desmopressin acetate and insulin.

Material and Methods: The clinical study included 98 potential donors (PD) with confirmed diagnosis of brain death. Brain-dead PD were divided into two groups: the 1st group included 43 PD with traumatic brain injury; the 2nd group included 55 PD with a stroke. PD from the 1st and 2nd groups were divided into two subgroups: main sub-group (*n*=18 and *n*=30) included those who received L-thyroxine, triiodothyronine and dessom-

Адрес для корреспонденции:

Елена Байкова
E-mail: elena_baikova@mail.ru

Correspondence to:

Mrs. Elena Baykova
E-mail: elena_baikova@mail.ru

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

pressin orally; control sub-group (n=25 and n=25) included those who did not receive these drugs. Hemodynamics, electrolytes, biochemical parameters, respiratory exchange and free triiodothyronine and thyroxine in blood were determined during the study.

Results and discussion: In the course of the intensive therapy in control subgroups of both groups of PD the doses of noradrenalin and dopamine were not changed. However, the doses of noradrenalin and dopamine were decreased significantly in main subgroups of both groups during the course of the hormone therapy. There were no significant changes in hemodynamics in PD from both control subgroups, whereas in main groups hemodynamics parameters were decreased due to hormone therapy. Significant changes of blood pressure were observed in the main subgroups. Despite exogenous administration, in the main subgroups T3 remained at the lower limit of norm, whereas T4 increased. Improved hemodynamics and gas exchange were revealed in PD following hormone therapy that was important for the blood flow in organs. Following transplantation, in recipients of organs from control subgroup of PD the rejections of the transplants were significantly more frequent than rejections of organs from PD which comprized the main subgroup receiving hormones.

Conclusion. Hormone administration to brain-dead PD with confirmed brain death led to significantly reduced doses of noradrenalin and dopamine and improved hemodynamics and gas exchange parameters. Oral administration of thyroid and hypophisis hormones to PD with confirmed brain death seems feasible.

Key words: *transplantation; hormone administration; brain death*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Введение

В настоящее время трансплантация органов широко внедрена в клиническую практику [1]. Это обусловлено большой численностью людей молодого и среднего возраста с терминальными стадиями заболеваний разных органов. Для обеспечения благоприятного исхода операции у реципиента необходимо оптимизировать условия качественной подготовки потенциальных доноров с целью сохранения необходимой перфузии в пересаживаемых органах до, во время и после трансплантации. Клетке требуется соблюдение определенных условий жизнедеятельности, основные из которых в целостном организме обеспечиваются гемодинамикой и постоянством внутренней среды организма. Поэтому гемодинамика, кислотно-щелочное состояние и водно-электролитный баланс являются основными точками приложения интенсивной терапии потенциальных доноров с установленным диагнозом «смерть мозга».

Основными причинами развития «смерти мозга» являются черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения, постгипоксическое или постаноксическое повреждение ЦНС. В основе развития «смерти мозга» лежит отек и нарушения перфузии структур головного мозга [2]. Повреждение структур головного мозга потенциальных доноров ведет к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарной системы [3], при этом мы получаем истинный центральный гипотиреоз.

Тиреоидные гормоны действуют практически на все ткани организма. Их основные эффекты — это регуляция энергетического, белкового, углеводного и жирового обмена, положительное хроно- и инотропное действие, стимуляция резорбтивных процессов в костях, активация катаболизма инсулина, приводящая к развитию гипергликемии, уси-

Introduction

Currently, organ transplantation is widely employed in clinical practice [1]. This is due to a large number of young and middle-aged people with end-stage diseases of various organs. To ensure a favorable result of the operation of the recipient three is a need in optimizing the qualitative preparation conditions of of potential donors (PD) in order to maintain the necessary perfusion of transplanted organs before and after transplantation. Cells are required to comply with certain conditions of life, the main of which are provided in the whole body by hemodynamics and constant internal environment of the body. Therefore, hemodynamics, acid-base balance, fluid balance and electrolyte balance represent the main requirements for intensive therapy of PD with an established diagnosis of «brain death».

The main causes of «brain death» include traumatic brain injury, cerebrovascular accidents, or posthypoxic damage to the central nervous system. In «brain death» brain structures are swelling and perfusion is destructed [2]. Damage to the structures of the brain of PD leads to alterations of the functioning of hypothalamo-pituitary system [3], which results in true central hypothyroidism.

Thyroid hormones affect almost all body tissues. Their main effects include regulation of the energy and metabolism of proteins, carbohydrates and fat, positive chrono- and inotropic effect, stimulation of bone resorption processes, activation of the catabolism of insulin leading to the development of hyperglycemia, strengthening the processes of gluconeogenesis and glycogenolysis, stimulation of erythropoiesis [4]. However, a need for the thyroid hormone replacement therapy of braindead PD is controversial because there is no markers of hypothalamus safety in brain death. Clinical studies have

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

ление процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, стимуляция эритропоэза [4]. Однако необходимость терапии тиреоидными гормонами при диагнозе «смерть мозга» является спорной, так как нет маркеров сохранности гипоталамуса при этом состоянии. Клинические исследования показали, что гипоталамические и функции аденогипофиза сохраняются в определенной степени в течение некоторого периода после смерти мозга [5].

Для стабилизации гемодинамики потенциальных доноров органов гормональная терапия была предложена в начале 1980-х годов кардиохирургами из университета Кейптауна. Они были обеспокоены тем, что примерно 20% донорских сердец оказались непригодными для трансплантации [6]. Это привело к серии экспериментов на животных [7]. Затем данный вид терапии начали применять у потенциальных доноров. По крайней мере, четыре группы исследователей впоследствии показали положительный эффект гормональной терапии при нестабильной гемодинамике [8—12]. После проведения стандартной интенсивной терапии (респираторная поддержка, инфузионная терапия и оптимизация электролитного баланса) 52 донора не соответствовали критериям, необходимым для пересадки сердца (имели низкое среднее артериальное давление, повышенное центральное венозное давления, нарушения работы левого желудочка на фоне высоких доз вазопрессоров). После заместительной гормональной терапии (метилпреднизолон 15 мг/кг внутривенно болюсно, трийодтиронин 4 мг со скоростью 3 мг/ч внутривенно, вазопрессин 1 ЕД внутривенно болюсно и после этого 1,5 ЕД в час, инсулин 1 ЕД в час) 44 из 52-х потенциальных доноров были готовы стать донорами сердца. Тридцатидневная выживаемость реципиентов составила 89% и ни один из пяти умерших не погиб из-за сердечной недостаточности [11]. Из Университета Темпл первоначально сообщили об обследовании шести [9], а затем о 22 потенциальных донорах [8], которые имели нарушения функции левого желудочка, нуждавшихся в высоких дозах вазопрессоров. Каждый из них получил трийодтиронин (Т3) 0,6 мг внутривенно болюсно. У всех 22-х доноров наблюдали улучшение сердечной и сосудистой функции одновременно со значительным снижением доз вазопрессоров. В 17-и из 22-х случаев трансплантация оказалась успешной [8].

В Лос-Анджелесе изучили 19 потенциальных доноров с установленной смертью мозга, у которых наблюдали нестабильность гемодинамики (среднее артериальное давление ниже 70 мм рт. ст., несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование инотропной поддержки) [10]. Была проведена гормональная терапия метилпреднизолоном (2 г), левотироксином (20 мг внутривенно болюсно, с последующим введением

shown that hypothalamic and anterior pituitary functions are preserved to a certain level after the brain death [5].

To stabilize the hemodynamics of PD, a hormone therapy was proposed in the early 1980s by surgeons from the University of Cape Town. They concerned that approximately 20% of the hearts were not suitable for transplantation [6]. This resulted in a series of experiments with the animals [7]. Then this kind of therapy began to be applied to brain-dead PD. At least four groups of researchers subsequently showed a positive effect of hormone therapy for unstable hemodynamics in this patients' group [8—12]. After the standard intensive care (respiratory support, infusional therapy and optimization of electrolyte balance) 52 donors did not correspond criteria established for a heart transplantation (PD exhibited too low average arterial pressure, too high central venous pressure, alterations of a left ventricle due to high doses of vasopressors). After hormone replacement therapy (methylprednisolone 15 mg / kg i.v. bolus, triiodothyronine 4 mg, 3 mg / hr intravenous, vasopressin 1 IU intravenous bolus and then 1.5 IU per hour, 1 IU insulin per hour), 44 of 52 PD became prepared for donating heart. Thirty day-survival of recipients was 89%, and none of the five deceased recipients died because of a heart failure [11]. Temple University was the first reported a survey of six [9], and then 22 PD [8], who had left ventricular dysfunction and received high doses of vasopressors. Each PD received 0.6 mg intravenous bolus Triiodothyronine (T3). All 22 donors exhibited improved cardiac and vascular functions simultaneously with significant decreasing of doses of vasopressors. As a result, 17 of 22 transplantations were successful [8].

In Los Angeles 19 PD with established brain death experienced instable hemodynamics (mean arterial pressure below 70 mm Hg. with adequate fluid infusion and use the inotropic support) [10]. They underwent hormonal therapy with methylprednisolone (2 g), levothyroxine (20 mg intravenous bolus at a rate of 10 mg/h), and insulin (20 IU, administered with 50% dextrose). During 2 hours in 11 of 19 PD it became possible to reduce the dose of inotropic support, and in 4 h all donors underwent this support at a reduced dose.In 10 donors the vasopressors were abolished [10], and 33 organs were successdully transplanted from these prepared PD.

The University of Pennsylvania reported 91 cases of brain death, and all these patients received bolus levothyroxine (T4) followed by prolonged intravenous infusion [11]. 57% of these patients received vasopressin and 40% PD received steroids. Vasopressor support was significantly reduced in a group of patients receiving T4.

In the literature there are studies refusing the necessity of a hormonal therapy of PD. Data from

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

со скоростью 10 мг/ч), и инсулином (20 ЕД на 50% декстрозе). В результате в течение 2 ч у 11 из 19-и доноров удалось снизить дозу инотропной поддержки, и в течение 4 ч — у всех доноров. У 10-и доноров вазопрессоры были отменены [10], от них пересажены 33 органа.

Из Университета Пенсильвании сообщили о 91-м случае смерти мозга, все потенциальные доноры получили болюсно левотироксин (Т4) с последующим длительным внутривенным введением [11]. 57% из потенциальных доноров получали вазопрессин и 40% — стероиды. У получающих Т4 удалось значительно снизить вазопрессорную поддержку.

В литературе имеются также сообщения, опровергающие целесообразность гормональной терапии. Данные из университета Кейптауна о преимуществах гормональной терапии не получили всеобщего признания, в частности, из-за опубликованных исследований, в которых не у всех доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» наблюдали низкий уровень тиреоидных гормонов, а значит, по мнению авторов, не было оснований для гормонотерапии. Не всегда при смерти мозга у доноров наблюдалось полное отсутствие функций гипофиза, что можно объяснить анатомическим и функциональным разграничением его зон, и не всегда есть возможность измерить связанный Т3, не все доноры были гемодинамически нестабильны [8, 10, 11] и польза от терапии Т3/Т4 может оказаться минимальной. При этом не исключен вариант неадекватной дозировки препаратов. Нельзя отрицать значение нарушений регуляции работы эндокринной системы, однако многие авторы либо не рекомендуют рутинное применение заместительной гормонотерапии [13—15], либо используют минимальные дозы гормонов [16].

Противоречивые мнения, а также отсутствие в литературе четких указаний о времени начала и пути введения (внутривенные формы L-тироксина натрия, трийодтиронина гидрохлорида и десмопрессина ацетата в России не зарегистрированы) гормонов побудили нас изучить возможности упреждающей комплексной гормонотерапии с целью предупреждения развития нарушений органного кровообращения, закономерно развивающихся при исходе критических состояний.

Цель исследования: улучшить состояние гемодинамики и газообмена у потенциальных доноров органов сочетанием L-тироксина и трийодтиронина, метилпреднизолона, десмопрессина ацетата и инсулина.

Материал и методы

В исследование включены 98 потенциальных доноров, доставленных в стационар в состоянии комы III (по шкале ком Глазго — 3 бала). Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие сопутствующих за-

the University of Cape Town describing the benefits of hormonal therapy did not received general recognition, probably because of published studies, in which not all donors with diagnosis of «brain death» exhibited low levels of thyroid hormones, and therefore, in authors' view, there was no reason for the hormone administration. This can be explained by the anatomically and functionally delimited zones within the pituitary gland, not always there was an opportunity to determine the related T3 in PD, not all PD were hemodynamically unstable [8, 10, 11] that minimized the benefits of therapy with T3 / T4. In addition, a variant of inadequate dosages cannot be excluded. It is impossible also to fully reject alterations in regulation of the endocrine system, however, many authors either do not recommend routine use of hormone replacement therapy [13—15], or employ the minimized doses [16].

Conflicting opinions, as well as absence of published precise requrements for the beginning of a therapy and preferable route of administration of hormones (intravenous forms of L-thyroxine sodium, triiodothyronine hydrochloride and desmopressin acetate had not been registered in Russia) encouraged authors to study the possibilities of a proactive comprehensive hormonal therapy to prevent alterations of an organ blood flow that is naturally developing at the outcome of the critical illness.

Goal of study: to improve hemodynamics, respiratory exchange and metabolism for donor organs in PD by using a combination of L-thyroxine, triiodothyronine, methylprednisolone, desmopressin acetate and insulin.

Materials and Methods

The study includes 98 donors admitted to the hospital in a coma III (Glasgow coma scale — 3 points). Inclusion criteria were: age between 18 and 55 years, the absence of concomitant diseases of the cardiovascular system and thyroid gland, confirmed diagnosis of «brain death» [17], voluntary agreement of relatives to participate in the study. Depending on the nature of damage PD were divided into two groups: the 1st group included 43 donors (44%) with severe traumatic brain injury; the 2nd group included 55 donors (56%) following acute cerebrovascular accident. Donors of the 1st group were subdivided into two subgroups by simple randomization: main subgroup (n=18) included those PD who received L-thyroxine sodium 200 mg/day, triiodothyronine hydrochloride 50 mg/day orally and dessompressin acetate 120 mcg/day orally; control subgroup (n=25) included PD who did not receive these drugs. Thyroid hormones are well absorbed in the gastrointestinal tract [4], so we decided, that the most appropriate route of a drug administration is peroral one. Analogical separation was conducted in the 2nd group of patients (Table 1). Methylprednisolone, 1 g/day, intravenously, and insulin administered under the the blood glucose level control were prescribed to all PD.

After restoration and stabilization of hemodynamics by vasopressors (noradrenaline and/or dopamin) and on

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Таблица 1. Варианты повреждений мозга, вызвавшие состояние комы III.
Table 1. Variants of brain injury which provoked coma III.

Subgroups	Number of patients with different nosology in groups		Total
	TBI	ACA	
Main	18	30	48
Control	25	25	50
Total	43	55	98

Примечание. Здесь и для табл. 2—5: Subgroups -подгруппы; Main — основная; Control — контрольная.Total — всего; Nosology in groups — нозология в группах;TBI — черепно-мозговая травма; ACA — острое нарушение мозгового кровообращения.
Note. TBI — traumatic brain injury; ACA — acute cerebrovascular accident.

болеваний сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, диагноз «смерть мозга», подтвержденный соответственно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2001 г. N 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 17 января 2002 г., регистрационный N 3170) [17].

Потенциальных доноров разделили на группы в зависимости от характера повреждения: 1-я — 43 (44%) человека в состоянии смерти мозга на фоне тяжелой черепно-мозговой травмы; 2-я — 55 (56%) — на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. Доноров 1-й группы разделили методом простой рандомизации, предполагающей равновероятное распределение испытуемых, на подгруппы: основную (n=18) — получившие в протоколе интенсивной терапии L-тироксин натрия 200 мг/сут и трийодтиронина гидрохлорид 50 мг/сут внутрь, десмопрессина ацетат 120 мкг/сут внутрь, и контрольную (n=25) — не получившие эти препараты. Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте [4], поэтому мы считали уместным способ введения препарата per os. Аналогичное разделение было проведено и во 2-й группе (табл. 1). Метилпреднизолон 1 г/сут внутривенно и инсулин в зависимости от уровня глюкозы крови назначали всем.

При поступлении, а также после стабилизации гемодинамики вазопрессорами (норадреналин и/или допмин) и на фоне гормонотерапии (основные подгруппы) проводили: прямое измерение систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); определение в плазме крови содержания общего белка, гемоглобина (Hb), мочевины, креатинина, Na^+ и K^+, pH, $PaCO_2$, BE, темпа мочеотделения и фракции выброса левого желудочка. У доноров опытных подгрупп исследовали свободный трийодтиронин (Т3, норма 0,92—2,79 нмоль/л) и тироксин (Т4, норма 58—161 нмоль/л) иммуно-химико-люминесцентным методом.

Результаты статистически обработаны (Statistika 6), представлены медианой и диапазоном значений процентилей 25—75%.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели между группами значимо не различались.

После введения L-тироксина, трийодтиронина и десмопрессина у потенциальных доноров с ЧМТ содержание Т3 практически достигло зна-

the background of hormonal therapy (only in the main subgroup) the following direct measurements were carried out: the systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure, central venous pressure (CVP), heart rate (HR); determination of total protein level in the blood plasma, hemoglobin (Hb), urea, creatinine, Na^+ and K^+, pH, $PaCO_2$, BE and urinary flow rate and left ventricular ejection fraction (EF) were carried out. Patients of the first group were examined for free triiodothyronine (T3 normal level 0,92—2,79 nmol/L) and thyroxine (T4, normal level 58—161 nmol/L) by luminescent immunochemistry assay.

Results were statistically processed (Statistica 6) and presented as medians and s 25—75% percentiles.

Results and Discussion

Baseline characteristics between the groups were not significantly different.

After the administration of L-thyroxine, triiodothyronine and desmopressin to donors with TBI the level of T3 almost reached the lower limit of norm (baseline — 0.805 (0.5900—0.9800), after the hormome administration — 0.905 (0.7600—1.050) nmol/L) and T4 increased from 62.2 (52.70—86.70) to 68.15 (52—900—91—300) nmol/L (P<0.05). In PD with stroke hormonotherapy resulted in increased T3 values from 0.905 (0.7100—1.0100) to 0.94 (0.680—1.170) nmol/L (P<0.05), whereas T4 levels remained unchanged: day 1 it was 70.9 (49.80—91.30) nmol/L, on day 2 — 70.9 (51.90—91.3) nmol/L. It is known that T3 is mainly synthesized in the liver and kidneys from T4, and different stress conditions that cause organ disfunction, alter this synthetic process [19]. As a result, regulation of ATP production in mitochondria is altered.

On the first day of observation the donors of the 1ые and the 2nd groups required vasopressor support by noradrenaline and/or dopamine.

In the course of intensive therapy the dose of noradrenaline and dopamine for TBI donors of the control subgroup did not change significantly, but in the main subgroup on the background of hormone therapy the doses of noradrenaline and dopamine decreased: from 0.175 (0.05—0.25) to 0.075 (0.030—0.100) mcg/kg•min (P<0.05) and from 6 (5.0—10.0) to 5 (0—7.0) mcg/kg•min (P<0.05). When evaluating the changes of doses of vasopressors for CVA donors

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Таблица 2. Показатели гемодинамики у больных с черепно-мозговой травмой.
Table 2. Hemodynamics in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (n=18)		Control (n=25)	
	1st	2nd	1st	2nd
SAP, mm Hg	118 (104—124)	129* (121—140)	120 (114—135)	128 (112—134)
DAP, mm Hg	66 (58—78)	75* (72—79)	70 (60—76)	75 (66—79)
MAP, mm Hg	82 (73—93)	95* (90—100)	86 (78—95)	93 (85—96)
HR, per min	102 (76—114)	94 (88—100)	102 (92—115)	94 (88—100)
CVP, mm Hg	6 (4—6)	9* (7—11)	7 (5—9)	10* (9—12)
ER , %	55 (52—55)	55 (54—55)	55 (50—55)	55 (53—55)
Hb, g/l	105 (81,0—129,0)	99 (91,0—108,0)	102 (93,0—115,0)	101 (91,0—111,0)

Примечание. Здесь и для табл. 3—5: Parameters — параметры; Values of parameters in subgroups on the days of study — значения параметров в подгруппах по дням исследования [$\overline{X}$ (min—max)]. Здесь и для табл. 4: расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах; SAP, mm Hg — АДс, мм рт. ст.; DAP — АДд; MAP — АДср; HR, per min — ЧСС в мин; CVP — ЦВД; ER — фракция выброса; Hb, g/l — гемоглобин (г/л). * — p<0,05 при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.
Note. For Tables 2—5: Values of parameters are represented as [$\overline{X}$ (min—max)]. For Tables 2, 4: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * — P<0.05 comparing the 1st and the 2nd days.

чений нижней границы нормы (исходно — 0,805 (0,5900—0,9800), после введения — 0,905 (0,7600—1,050) нмоль/л), а Т4 — повысилось с 62,2 (52,70—86,70) до 68,15 (52,900—91,300) нмоль/л (p<0,05). У потенциальных доноров с ОНМК на фоне гормонотерапии содержание Т3 значимо повысилось с 0,905 (0,7100—1,0100) до 0,94 (0,680—1,170) нмоль/л (p<0,05), а Т4 — осталось без изменений, а именно — в первые сутки наблюдения составляло 70,9 (49,80—91,30) нмоль/л, во вторые — 70,9 (51,90—91,3) нмоль/л. Известно, что Т3 синтезируется в основном в печени и почках из Т4, а дисстресс, вызывающий органную дисфункцию, нарушает этот процесс [19]. В результате страдает регуляция образования АТФ в митохондриях.

В первые сутки наблюдения потенциальные доноры 1-й и 2-й группы требовали вазопрессорной поддержки норадреналином и/или допмином.

В ходе интенсивной терапии у доноров с ЧМТ в контрольной подгруппе доза норадреналина и допмина значимо не изменилась, а в основной — на фоне гормонотерапии уменьшилась соответственно с 0,175 (0,05—0,25) до 0,075 (0,030—0,100) мкг/кг•мин (p<0,05) и с 6 (5,0—10,0) до 5 (0—7,0) мкг/кг•мин (p<0,05). У доноров с ОНМК при оценке изменений доз вазопрессоров в контрольной подгруппе не было выявлено значимых изменений, а в основной, как и у доноров с ЧМТ, дозы уменьшились соответственно с 0,10 (0,070—0,200) до 0,05 (0,050—0,100) мкг/кг•мин (p<0,05) и с 6,5 (5,00—9,00) до 5 (0—6,0) мкг/кг•мин (p<0,05). Можно полагать, что обнаруженные изменения связаны с модуляцией угнетенного на фоне комы III основного обмена, что возможно вызвано комплексной гормонотерапией. Факт снижения дозы бетта-агонистов у потенциальных доноров важен в связи с тем, что их высокие дозы, как правило, приводят к нежелательной вазоконстрикции в органах и истощению содержания аденозинтрифосфата в миокарде [18]. Результаты, полученные у

in the control subgroup, no significant changes were identified. However, for the main subgroup of donors, as well as for TBI donors, the doses decreased from 0.10 (0.070—0.200) to 0.05 (0.050—0.100) mcg/kg•min (P<0.05) and from 6.5 (5.00—9.00) to 5 (0—6.0) mcg/kg•min (P<0.05). We can assume that the observed changes are associated with the modulation of basal metabolism depressed on the background of a coma III. It is possible due to the complex hormonal therapy. Actual beta-agonists dose reduction in PD is important in view of the fact that their high doses tend to cause unwanted vasoconstriction in organs and ATP depletion in the myocardium [18]. The results obtained in PD are presented in Table 2.

As it is evident from the Table 2, no reliable changes in blood pressure and HR were observed in donors with TBI of the control subgroup that was expected without correction of basal metabolism. 30-percent CVP increase was only observed possibly due to the massive infusion therapy.

With the aid of proactive complex hormonotherapy, the improving the hemodynamics and gas exchange was established in PD with TBI that was important for the PD organs blood flow. Hypotension is a frequent consequence of the brain death that can compromise the perfusion of organs potentially suitable for transplantation. Depending on the genesis, infusion therapy, vasopressin or series of inotropic drugs can be used for treatment of hypotension [20]. Application of the proposed variant of hormonal therapy increased SAP by 8.5%, DAP by 12%, MAP — by 13.7%, CVP by 33%. As a result of intensive treatment it became possible to prevent a decline in ejection fraction.

Table 3 summarizes the changes in the rest of the evaluated parameters in the control subgroup with TBI on day 1 of observation. For example, the decreases in levels of Na^+ (to 5.3%), protein (to 15%), urea (to 32%) and creatinine to (8%) were noticed that may be explained by hemodilution.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Таблица 3. Показатели метаболизма у больных с черепно-мозговой травмой.
Table 3. Metabolism in group of patients with traumatic brain injury.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (*n*=18)		Control (*n*=25)	
	1st	2nd	1st	2nd
Na^+, mmol/l	155 (147.1—167.7)	154 (141.8—156.7)	151 (143.5—166.3)	143* (138.3—159.1)
K^+, mmol/l	3.5 (3.21—4.02)	3.9* (3.74—4.50)	3.5 (3.31—3.84)	3.8 (3.62—3.90)
Total protein	54.9 (48.82—60.60)	51.3 (44.87—54.40)	55.6 (44.02—59.70)	47.3* (42.00—52.60)
Urea, mmol/l	6.1 (4.70—8.35)	4.9 (3.65—8.41)	6.3 (4.69—7.70)	4.3* (3.47—7.10)
Cretinine, mkmol/l	103.6 (88.30—129.20)	90.1 (76.30—99.60)	92.6 (73.00—128.70)	85.1* (68.30—115.90)
$PaCO_2$, mm Hg	36.9 (33.30—41.00)	39.3 (35.30—41.10)	35.2 (33.60—41.60)	39.2 (35.70—42.00)

Примечание. Здесь и для табл. 5: Total protein, g/l — общий белок, г/л; Urea, mmol/l — мочевина, ммоль/л; Cretinine, mkmol/l — креатинин, мкмоль/л.
Note. For Tables 2, 4: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * — $P<0,05$ comparing the 1st and the 2nd – days.

пациентов основной и контрольной подгруппы, представлены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, у доноров с ЧМТ в контрольной подгруппе достоверных изменений артериального давления и ЧСС не отметили, что было ожидаемо без коррекции основного обмена. Наблюдали только повышение ЦВД на 30%, что, вероятно, обусловлено проведенной массивной инфузионной терапией.

Гипотензия является частым следствием смерти ствола мозга и компрометирует перфузию потенциально пригодных для трансплантации органов. Она может быть следствием сниженного симпатического тонуса, несахарного диабета, холодового диуреза или дисфункции сердца. В зависимости от генеза для лечения гипотензии используют инфузионную поддержку, вазопрессин или препараты инотропного ряда [20]. При применении предложенного варианта гормонотерапии АДс повысилось на 8,5%, АДд на 12%, АДср — на 13,7%, ЦВД на 33%. В результате интенсивного лечения удалось предотвратить снижение фракции выброса.

В таблице 3 представлены изменения остальных оцениваемых параметров у потенциальных доноров с ЧМТ по отношению к 1-му дню наблюдения, например, снижение в контрольной подгруппе содержания Na^+ на 5,3%, общего белка на 15%, мочевины на 32% и креатинина на 8%, что можно объяснить гемодилюцией.

При этом, как видно из таблицы 3, у потенциальных доноров основной подгруппы содержание Na^+ и белка значимо не изменилось, а K^+ — повысилось на 11%.

Как видно из таблицы 4, в контрольной подгруппе потенциальных доноров с ОНМК отметили повышение диастолического артериального давления на 10%, ЧСС на 9% и ЦВД на 20%, снижение концентрации гемоглобина на 11%. При этом произошло снижение показателя общего белка на 11% (табл. 5). Повысилась концентрация K^+ на 10%. Наблюдали также достоверное снижение содержания креатинина на 12%, что можно

Therefore, as it can be seen from the Table 3, the level of Na^+ and the protein was not significantly changed, and levels of K^+ cations was increased up to 11%.

Data from Table 4 demonstrate that PD with stroke from the control subgroup exhibited increased diastolic blood pressure to 10%, HR to 9% CVP to 20% and decreased levels of hemoglobin (to 11%) and K^+ (to 10%). There was a reduction in common protein to 11% (Table 5). The decreasing creatinine level to 12% was observed, probably, because of hemodilutionsimilarly to the effect described for post-TBI group of PD.

Donors of the main subgroup with a stroke experienced increasing in CVP (+37.5%). The level of Na^+ decreased to 5.8%, and K^+ — increased to 12.5%. The level of common protein was decreased to 5.8%. Ejection fraction was not significantly changed.

It should be noted that the number of transplanted kidneys from PDs of main subgroup (*n*=48) was 37, of which only one recipient was transferred to dialysis because of transplant rejection. Nine recipients, to whom kidneys were transplanted from donors of a control subgroup (*n*=50), were transferred to dialysis because of the transplant rejection. The differences between groups were significantwhen compared to the main subgroup ($P<0.05$, Fischer Exact Test)

Conclusion

On the background of proactive comprehensive hormonal therapy designated to prevent the expected metabolic and hormonal disturbances in PD prior to transplantation, in the group of donors with TBI the level of T3 approached to the lower limit of norm, and in the group of donors with a stroke it was normal. T4 in both groups remained within the normal range. Doses of norepinephrine and dopamine were significantly reduced (in TBI PD group,by 47% and 17%, respectively, and in stroke PD group — by 50% and 23%, respectively); hemodynamics and gas

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Таблица 4. Показатели гемодинамики у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.
Table 4. Hemodynamics in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (*n*=30)		Control (*n*=25)	
	1st	2nd	1st	2nd
SAP (mm Hg)	121 (113–136)	128 (121–135)	118 (110–130)	125 (121–135)
DAP (mm Hg)	74 (67–78)	76 (70–81)	68 (61–80)	75* (73–85)
MAP (mm Hg)	90 (83–96)	93 (88–97)	85 (78–97)	92 (89–102)
HR (in min)	89 (80–110)	95 (84–105)	100 (92–115)	92* (81–98)
CVP (mm Hg)	5 (5–7)	7* (7–10)	8 (5–10)	10* (9–11)
ER (%)	55 (50–55)	55 (53–55)	55 (54–55)	55 (54–55)
Hb (g/l)	125 (104,0–140,0)	120 (102,0–126,0)	129 (108,0–137,0)	115* (97,0–124,0)

Примечание. * – $p<0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.
Note. * – $P<0.05$ comparing the 1st and the 2nd days.

Таблица 5. Показатели метаболизма у больных с нарушениями мозгового кровообращения.
Table 5. Metabolism in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (*n*=30)		Control (*n*=25)	
	1st	2nd	1st	2nd
Na^+, mmol/l	156 (146.0–164.4)	149* (142.4–151.0)	156 (141.6–170.6)	151 (144.9–161.0)
K^+, mmol/l	3.6 (2.97–3.71)	4.0* (3.69–4.30)	3.6 (3.33–3.86)	3.9* (3.50–4.10)
Total protein, g/l	60.7 (56.40–65.64)	57.2* (54.50–61.27)	61.2 (53.60–72.80)	54.2* (50.09–60.20)
Urea, mmol/l	6.0 (4.50–9.21)	5.8 (3.94–7.47)	6.1 (4.70–9.13)	5.1 (4.10–7.04)
Cretinine, umol/l	89.3 (77.80–152.80)	96.7 (75.20–122.70)	107.9 (79.30–139.00)	94.7* (79.10–120.60)
$PaCO_2$, mm Hg	37.6 (32.90–40.40)	38.8 (36.60–43.00)	36.2 (32.80–41.30)	38.1 (36.40–41.40)

Примечание. * – $p<0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.
Note. * – $P<0.05$ comparing the 1st and the 2nd days.

объяснить гемодилюцией, как и в подгруппе пациентов с ЧМТ.

У потенциальных доноров основной подгруппы с ОНМК наблюдали только увеличение ЦВД на 37,5%. При этом концентрация Na^+ снизилась на 5,8%, а K^+ – повысилась на 12,5%. Обнаружено снижение показателя общего белка на 5,8%. Фракция выброса достоверно не изменилась.

Следует отметить, что число пересаженных почек от доноров основных подгрупп (n=48) составило 37, из них только 1 реципиент вследствие отторжения трансплантата был переведен на гемодиализ. 9-и реципиентам, которым были пересажены почки от доноров контрольных подгрупп (n=50), из-за отторжения трансплантата потребовался гемодиализ, т. е. значимо чаще, чем от доноров основной подгруппы (значимость различий долей (процентов) по критерию углового преобразования Фишера, $p<0,05$).

Заключение

На фоне упреждающей комплексной гормонотерапии, направленной на предупреждение ожидаемых метаболических и гормональных нарушений, в протоколе подготовки доноров органов: уровень Т3 при ЧМТ приближается к нижней границе нормы, а при ОНМК – нормализуется; Т4 как при ЧМТ, так и ОНМК остается в пределах нормальных значений; дозы норадреналина и допмина значимо снижаются (при ЧМТ соответственно на 47 и 17%, при ОНМК – на 50 и 23%); гемодинамика и газообмен улучшаются; содержание Na^+ приближается к нормальным значениям, а K^+ и $PaCO_2$ – нормализуются; скорость снижения концентрации общего белка уменьшается (при ЧМТ в 2,3 раза и ОНМК – в 2 раза). При подготовке доноров органов возможно использование гормонов щитовидной железы и гипофиза, назначаемых внутрь.

exchange was improved; Na^+ level became closer to normal, and levels of K^+ and $PaCO_2$ were normalized; the rate of reduction of the level of the serum protein was decreased (in the group of TBI PD group 2.3-fold and in the stroke PD group – 2-fold). Therefore, the intensive therapy of PD might include perorally prescribed thyroid hormones.

Литература

1. *Хубутия М.Ш., Рык А.А., Киселев В.В., Александрова И.В., Гришин А.В., Годков М.А., Клычникова Е.В., Шаврина Н.В., Согрешилин С.С., Титова Г.П., Боровкова Н.Б.* Энтеральное питание в составе комплексного лечения пациента после трансплантации тонкой кишки.

References

1. *Khubutiya M.S., Ryk A.A., Kiselev V.V., Aleksandrova I.V., Grishin A.V., Godkov M.A., Klychnikova E.V., Shavrina N.V., Sogreshilin S.S., Titova G.P., Borovkova N.V.* Enteralnoe pitanie v sostave kompleksnogo lecheniya patsienta posle transplantatsii tonkoi kishki. *Obshchaya Reanimatologiya.*

Общая реаниматология. 2014; 10 (1): 43—57. DOI:10.15360/1813-9779-2014-1-43-57

2. *Кондратьева Е.А., Ярошецкий А.И.* Смерть мозга. В кн.: *Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.).* Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 403—405.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна; 2012: 1216.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.).* Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 752.
5. *Mori K., Shingu K., Nakao S.* Смерть мозга. В кн.: *Миллер Р.* Анестезия Рональда Миллера. т.4. СПб.: Человек; 2015: 3237—3258.
6. *Cooper D.K., Wicomb W.N., Novitzky D.* Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system: the initial clinical experience. *Clin. Transpl.* 2006: 552—554. PMID: 18365429
7. *Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., Zimmermann J., von Hammerstein B., Keller F., Dennhardt R., Voigt K.* Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54 (5): 851—857. http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199211000-00016. PMID: 1332223
8. *Howlett T.A., Keogh A.M., Perry L., Touzel R., Rees L.H.* Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation.* 1989; 47 (5): 828—834. http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198905000-00016. PMID: 2718243
9. *Jeevanandam V.* Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid.* 1997; 7 (1): 139—145. http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.139. PMID: 9086582
10. *Jeevanandam V., Todd B., Regillo T., Hellman S., Eldridge C., McClurken J.* Reversalof donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J. Heart Lung. Transplant.* 1994; 13 (4): 681—687. PMID: 7947885
11. *McCann S.M., Antunes-Rodrigues J., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Karanth S., Rettori V.* Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33 (10): 1121—1131. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2000001000001. PMID: 11004712
12. *Novitzky D.* Selection and management of cardiac allograft donors. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11 (2): 174—182. http://dx.doi.org/10.1097/00001573-199603000-00011. PMID: 8736689
13. *Novitzky D., Mi Z., Sun Q., Collins J.F., Cooper D.K.* Thyroid hormone therapy in themanagement of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2014; 98 (10): 1119—1127. http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000187. PMID: 25405914
14. *Novitzky D., Wicomb W.N., Cooper D.K., Rose A.G., Fraser R.C., Barnard C.N.* Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J. Heart Transplant.* 1984; 4: 63—69.
15. *Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., Ng R.H., Madden R.L.* Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (7): 702—708. PMID: 2194745
16. *Salim A., Vassiliu P., Velmahos G.C., Sava J., Murray J.A., Belzberg H., Asensio J.A., Demetriades D.* The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch. Surg.* 2001; 136 (12): 1377—1380. http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.12.1377. PMID: 11735863
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2001 г. № 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 17 января 2002 г., регистрационный № 3170). *Здравоохранение.* 2002; 3.
18. *Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., Wallwork J., Large S.R.* Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14 (4): 734—742. PMID: 7578183
19. *Zuppa A.F., Nadkarni V., Davis L., Adamson P.C., Helfaer M.A., Elliott M.R., Abrams J., Durbin D.* The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (11): 2318—2322. PMID: 15640648
20. *Нираджан Н., Даффи М.* Смерть мозга. В кн.: Основы интенсивной терапии. Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA). Русская версия журнала Update in Anaesthesia. 2014: 419—423.

Поступила 11.01.16

[Enteral feeding as a part of combination treatment in a patient after small intestine transplantation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 43—57. (In Russ.) DOI:10.15360/1813-9779-2014-1-43-57. [In Russ.]

2. *Kondratyeva E.A., Yaroshetsky A.I.* Smert mozga. V kn.: *Gelfand B.R., Saltanov A.I. (red.).* Intensivnaya terapiya. Natsionalnoe rukovodstvo. t.1. [Brain death. In: *Gelfand B.R., Saltanov A.I. (eds.).* Intensive therapy. National guidelines. v.1]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 403—405. [In Russ.]
3. *Mashkovsky M.D.* Lekarstvennye sredstva. 16-e izd. [Drugs.16-th ed.]. Moscow: Novaya Volna; 2012: 1216. [In Russ.]
4. *Dedov I.I., Melnichenko G.A. (red.).* Endokrinologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Endocrinology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 752. [In Russ.]
5. *Mori K., Shingu K., Nakao S.* Smert mozga. V kn.: *Miller R.* Anesteziya Ronalda Millera. t.4. [Brain death. In: *Miller R.* Miller`s anesthesia. v.4]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2015: 3237—3258. [In Russ.]
6. *Cooper D.K., Wicomb W.N., Novitzky D.* Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system: the initial clinical experience. *Clin. Transpl.* 2006: 552—554. PMID: 18365429
7. *Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., Zimmermann J., von Hammerstein B., Keller F., Dennhardt R., Voigt K.* Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54 (5): 851—857. http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199211000-00016. PMID: 1332223
8. *Howlett T.A., Keogh A.M., Perry L., Touzel R., Rees L.H.* Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation.* 1989; 47 (5): 828—834. http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198905000-00016. PMID: 2718243
9. *Jeevanandam V.* Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid.* 1997; 7 (1): 139—145. http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.139. PMID: 9086582
10. *Jeevanandam V., Todd B., Regillo T., Hellman S., Eldridge C., McClurken J.* Reversalof donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J. Heart Lung. Transplant.* 1994; 13 (4): 681—687. PMID: 7947885
11. *McCann S.M., Antunes-Rodrigues J., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Karanth S., Rettori V.* Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33 (10): 1121—1131. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2000001000001. PMID: 11004712
12. *Novitzky D.* Selection and management of cardiac allograft donors. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11 (2): 174—182. http://dx.doi.org/10.1097/00001573-199603000-00011. PMID: 8736689
13. *Novitzky D., Mi Z., Sun Q., Collins J.F., Cooper D.K.* Thyroid hormone therapy in themanagement of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2014; 98 (10): 1119—1127. http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000187. PMID: 25405914
14. *Novitzky D., Wicomb W.N., Cooper D.K., Rose A.G., Fraser R.C., Barnard C.N.* Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J. Heart Transplant.* 1984; 4: 63—69.
15. *Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., Ng R.H., Madden R.L.* Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (7): 702—708. PMID: 2194745
16. *Salim A., Vassiliu P., Velmahos G.C., Sava J., Murray J.A., Belzberg H., Asensio J.A., Demetriades D.* The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch. Surg.* 2001; 136 (12): 1377—1380. http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.12.1377. PMID: 11735863
17. Prikaz Ministerstva zdravookhranenia Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabrya 2001 goda № 460 «Ob utverzhdenii Instruktsii po konstatatsii smerti cheloveka na osnovanii diagnoza smerti mozga» (zaregistrirovan Ministerstvom yustitsii Rossiiskoi Federatsii 17 yanvarya 2002 goda, registratsionnyi № 3170). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2001 № 460 «On approval of the Instructions for ascertaining death of a person on the basis of the diagnosis of brain death» (registered by the RF Ministry of Justice of 17 January 2002, registration № 3170)]. *Zdravookhranenie.* 2002; 3. [In Russ.]
17. *Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., Wallwork J., Large S.R.* Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14 (4): 734—742. PMID: 7578183
18. *Zuppa A.F., Nadkarni V., Davis L., Adamson P.C., Helfaer M.A., Elliott M.R., Abrams J., Durbin D.* The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (11): 2318—2322. PMID: 15640648
19. *Niradjan N., Daggi M.* Smert mozga. V kn.: Osnovy intensivnoi terapii. Rukovodstvo Vsemirnoi Federatsii Obshchestv anesteziologov (VFSA). Russkaya versiya zhurnala Update in Anaesthesia. [Brain death. In: Basics of intensive therapy. Manual of the World Federation of anesthesiologists (WFSA). Russian version of the Update in Anaesthesia]. 2014: 419—423. [In Russ.]

Submited 11.01.16

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

ПРОДЛЕННАЯ «БЕСКАЛЬЦИЕВАЯ» ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

С. В. Колесников, А. С. Борисов, В. В. Ломиворотов

Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15, к.1

Treatment of Citrate Accumulation Using Continuous «Calcium-Free» Hemodiafiltration in a Patient with Acute Kidney Injury Undergoing Cardiac Surgery

S. V. Kolesnikov, A. S. Borisov, V. V. Lomivorotov

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of Russia
15, 1, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk 630055, Russia

Региональная цитратная антикоагуляция (РЦА) все чаще применяется при продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) у пациентов с острым повреждением почек (ОПП). Несмотря на появление новых протоколов РЦА, накопление цитрата остается нечастым, но тяжелым осложнением с неблагоприятным прогнозом. Традиционным лечением данного осложнения является прекращение введения цитрата, а также увеличение потока крови и диализата.

Цель клинического наблюдения: исследовать безопасность и воздействие на электролитный и кислотно-основной статус новой модальности «бескальциевой» гемодиафильтрации у пациента с ОПП и накоплением цитрата при ПЗПТ с РЦА. Материалы и методы. Целенаправленное снижение содержания кальция в экстракорпоральном контуре достигали с помощью безкальциевого раствора «Ci-Ca Dialysate K4» предилюционно и в качестве диализата. Для предотвращения гипофосфатемии и гипомагниемии постдилюционно применяли раствор «Multiplus K+» со скоростью 500 мл/ч. Необходимую концентрацию ионизированного кальция (0,9-1,2 ммоль/л) достигали с помощью постоянной инфузии 5% кальция хлорида со скоростью 6-12 мл/ч через отдельный доступ в центральную вену.

Результаты. Несмотря на то, что целевая концентрация кальция (⩽0,5 ммоль/л) после гемофильтра была достигнут только через 16 часов, продолжительность работы экстракорпорального контура составила 23,5 часа. Концентрация общего кальция снизилась с 3,27 до 1,98 ммоль/л, другие показатели кислотно-основного баланса были полностью нормализованы.

Заключение. «Безкальциевая» гемодиафильтрация может быть перспективным методом лечения синдрома накопления цитрата, одновременно способствуя его элиминации и удовлетворительной антикоагуляции.

Ключевые слова: *острое повреждение почек; продленная заместительная почечная терапия; безкальциевые растворы; кумуляция цитрата; кардиохирургия*

Regional citrate anticoagulation (RCA) is an increasingly common technique at continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). Regardless of the new anticoagulation protocols of RCA, citrate accumulation is remaining infrequent but unfavorable complication with poor outcome. Traditional treatment of this complication includes interruption of citrate administration, as well as increasing the flow of blood and dialysate.

Objective: to evaluate safety and effects of a new modality, the continuous «calcium-free» hemodiafiltration, on electrolyte and acid-base status in a patient undergoing cardiac surgery with citrate accumulation after RCA-CRRT.

Materials and metods. Reduced level of calcium in the extracorporeal circuit has been achieved by applying calcium-free Ci-Ca Dialysate K4 solution for predilution and dialysate. To prevent hypophosphatemia and hypomagne-

Адрес для корреспонденции:

Сергей Колесников
E-mail: igdrasil03@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Sergei Kolesnikov
E-mail: igdrasil03@mail.ru

semia 500 ml/h Multiplus K+ solution was administered in a postdilution mode. Desired level (0.9-1.2 mmol/L) of ionized calcium was achieved by continuous infusion of 5% calcium chloride 6-12 ml/h into a separate central vein line.

Results. Although the target level (⩽0.5mmol/l) of calcium after hemofilter was achieved only after 16 hours, the lifespan of the extracorporeal circuit was 23.5 hours. Total serum calcium decreased from 3.27 to 1.98 mmol/L. Other markers of acid-base balance had been fully normalized.

Conclusion. «Calcium-free» hemodiafiltration might be a promising treatment option for a citrate accumulation syndrome that ensures citrate removal and establishes satisfactory anticoagulation.

Key words: *acute kidney injury, CVVHDF; calcium-free solutions; citrate accumulation; cardiac surgery*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

Введение

Необходимость обеспечения постоянной антикоагуляции для сохранения эффективной работы экстракорпорального контура остается наиболее «уязвимым местом» продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) [4]. Региональная цитратная антикоагуляция (РЦА) является все чаще применяется при ПЗПТ у пациентов с ОПП [5, 6]. Показания к ПЗПТ с РЦА у кардиохирургических больных возникают очень часто, в частности, из-за риска послеоперационного кровотечения и индуцированной искусственным кровообращением тромбоцитопении [7].

Поступивший в системную циркуляцию цитрат обычно быстро метаболизируется в бикарбонат, главным образом в скелетных мышцах, печени и корковом веществе почек [8]. Метаболизм цитрата в цикле Кребса является аэробным, и у больных, перенесших операцию на сердце, может быть ограничен из-за дыхательной и сердечной недостаточности с низким выбросом [1].

Как сообщалось ранее, накопление (кумуляция) цитрата наблюдается вплоть до 11% процедур ПЗПТ с РЦА, являясь трудно предотвратимой и потенциально фатальной проблемой в случае позднего выявления. Ранее идентифицированными предикторами накопления цитрата установлены: оценка по SOFA более 14 баллов, предписанная доза ПЗПТ более 26 мл/кг/час, и высокий уровень печеночных ферментов в плазме крови. Кроме того, выраженность полиорганной дисфункции и низкая масса пациента также могут служить клиническими предикторами кумуляции цитрата в начале ПЗПТ с РЦА [9].

Традиционными способами преодоления синдрома накопления цитрата являются: прекращение цитратной антикоагуляции, увеличение потока диализата, ощелачивание крови и инфузия препаратов кальция. Таким образом, возникает необходимость в полном прекращении данной модальности антикоагуляции. Известно, что предилюционная методика гемодиафильтрации (ГДФ) снижает риск тромбоза контура в сравнении с аналогичной постдилюционной [10]. Коммерческие безкальциевые растворы «Ci-Ca Dialysate» (Fresenius), при использовании в пре-

Introduction

Requirement for continuous anticoagulation to maintain efficient work of the extracorporeal circuit remains the most vulnerable point of continuous renal replacement therapy (CRRT) [4]. Regional citrate anticoagulation (RCA) is an increasingly common technique at CRRT in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) [5, 6]. Indications for RCA-CRRT in cardiac surgery patients arise very often due to the risk of postoperative bleeding and cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia [7].

When entering the blood, citrate is rapidly metabolized to bicarbonate, mainly in the liver, skeletal muscle and renal cortex [8]. Citrate metabolism in the Krebs cycle is aerobic, and in patients undergoing cardiac surgery this process may be limited due to respiratory and cardiac failure associated with a low cardiac output [1]. As previously disclosed, the citrate accumulation occurring up to 11% of patients underwent CRRT is hardly to avoid and it could represent potentially fatal problem when detected late. Previously identified predictors of citrate accumulation included SOFA score ⩾14, prescribed CRRT dose ⩾26 ml/kg/h, and high plasma levels of hepatic enzymes [9]. Moreover, increased severity of organ dysfunction and low weight of a patient may serve as clinical predictors of citrate accumulation at the start of RCA-CRRT. The traditional ways to overcome the citrate accumulation includes stopping the citrate anticoagulation, increasing the flow of dialysate, blood alkalinization and infusion of calcium. Therefore, there is a need for the complete cessation for this modality of anticoagulation. It is known that predilution technique of HDF reduces the risk of thrombosis compared to similar postdilution mode [10]. Commercial calcium-free solutions Ci-Ca (Fresenius, Germany) used in predilution HDF modality capable to reduce level of calcium in the extracorporeal circuit to values that cause anticoagulation effect. Calcium-free dialysate was also capable to reduce the level of calcium in the blood. In the latter cases it is totally unnecessary to administerof the anticoagulants including citrate with correspondent risk of its accumulation. When contraindications to heparin are present, this strate-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

дилюционной модальности ГДФ могут снизить концентрацию кальция в экстракорпоральном контуре до значений, вызывающих эффект гипокоагуляции. Бескальциевый диализат также способен снизить содержание кальция в крови. При этом полностью отсутствует необходимость введения антикоагулянтов, включая цитрат с соответствующим риском его накопления. При противопоказаниях к применению гепарина данная методика может иметь существенные преимущества, поскольку позволяет обеспечить как выведение цитрата из крови, так и приемлемый антикоагуляционный эффект. Мы предположили, что для того, чтобы обеспечить необходимую антикоагуляцию, необходимо поддерживать соотношение скорости потока крови/скорость предилюции+ скорость диализата около 1:1. При этом поддержание нормального содержания ионизированного кальция в крови пациента может обеспечиваться постдилюционным раствором, включающим кальций, а также его инфузией в отдельный сосудистый доступ через центральную вену. В представленном клиническом наблюдении мы оценили безопасность и воздействие на электролитный и кислотно-основной статус новой модальности «бескальциевой» пролонгированной вено-венозной гемодиафильтрации с использованием растворов «Ci-Ca Dialysate» в сочетании с замещением кальция в отдельный венозный сосудистый доступ.

Материал и методы

В августе 2013 года, 67-летний мужчина массой 85 кг с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования был госпитализирован в ОРИТ с оценкой по SOFA 14 баллов и APACHE II 28 баллов, после успешной сердечно-легочной и мозговой реанимации (11 баллов по шкале ком Глазго). Пациент получал механическую вентиляцию легких в режиме SIMV, с FiO_2 0,55. После 13 суток лечения в ОРИТ, по причине возникновения острого повреждения почек («Failure» по классификации RIFLE), была начата ПЗПТ. САД составляло 64 мм. рт. ст., проводилась инотропная поддержка допамином в дозе 4 мкг/кг/час. При инициации ПЗПТ наблюдали объемную перегрузку (по рентгенологическим данным — выраженные билатеральные смешанные застойные изменения в легких) и состояние гипокоагуляции (уровень антитромбина III 63 МЕ/ мл). Индекс оксигенации на момент начала ПЗПТ составил 124 мм рт. ст. По причине повторного желудочно-кишечного кровотечения с тромбоцитопенией (58 тыс./мл) была начата ПЗПТ с антикоагуляцией цитратом. Продленную вено-венозную ГДФ с РЦА осуществляли с применением аппарата PrismaFlex (Gambro, Lundia AB) и гемофильтра из полиарилэтерсульфона HF 1000 (1,15 m^2, Gambro). Цитратную антикоагуляцию при ГДФ проводили с предилюцией раствором цитрата 12 ммоль/л («Prismocitrate 10/2», Gambro) и постдилюционным замещением раствором «MultiPlus K+» (Fresenius Medical Care), содержащим магний,

gy provides significant benefits since it allows both citrate removal and acceptable anticoagulant effect. We hypothesized that in order to maintain required level of anticoagulation, it is necessary to maintain a blood flow rate/predilution+ dialysate flow ratio close to 1:1. Maintaining the level of ionized calcium can be supported by calcium-containing postdiluting solution and by its infusion into a separate port via a central vein. In presented case report, we evaluated safety and effects on electrolyte and acid-base status of a new modality that includes «calcium-free» CVVHDF using Ci-Ca solution combined with a calcium replacement in a separate port for intravenous administration.

Materials and Methods

In August 2013, a 67-year-old Caucasian man (body mass 85 kg, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score 14, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score 28) following coronary artery bypass grafting due to chronic coronary heart disease was admitted to cardiac surgery intensive care unit (ICU) after cardiopulmonary resuscitation with Glasgow Coma Scale 11. The patient has received mechanical ventilation support (SIMV), with FiO_2 0.55 and oxygen saturation 96%. After 13 days of ICU admission, due to apparance of AKI («Failure» by RIFLE) the CRRT was started. Patient was hemodynamically unstable (MAP 64 mm Hg) and required inotropic support with dopamine 4 μg/kg/h. At the time of CRRT start, we observed volume overload by X-ray examination (bilateral pulmonary congestion) and hypocoagulation status (level of antithrombin III was 63IU/mL). Respiratory index at the start of CRRT was 124.

Because of recurrent gastrointestinal bleeding and thrombocytopenia (PLT 58000/mL), the CRRT was started with citrate anticoagulation. RCA-CVVHDF was fulfilled using the Prismaflex system (Gambro, Lundia AB, Sweden) and PAES hemofilters (HF 1000, 1.15 m^2, Gambro, Meyzieu, France). RCA was performed by continuous veno-venous hemodiafiltration modality (RCA-CVVHDF) with a 12 mmol/L predilution citrate solution (Prismocitrate 10/2, Gambro) and postdilution replacement solution (MultiPlus K+, Gambro) with bicarbonate and phosphate. We used PrismOcal (Gambro) as a dialysate fluid. The blood flow, dialysate/ substituate rates were matched according to a proprietary protocol (Prismocitrate 10/2, Gambro) to achieve the target values of plasma calcium (0.9—1.25 mmol/L) and calcium after the hemofilter (0.25—0.4 mmol/L). In the case of metabolic acidosis not related to citrate accumulation an additional bicarbonate solution was added to the dialysate to reach the base excess (⩾0 mmol/L). Targeted level of calcium in plasma was achieved due to its continuous infusion at 11—22 ml/h into separate central vein (Prismaflex 6 firmware version). Venous blood samples for monitoring of ionized calcium concentrations were harvested from the dialysis tubing at sampling ports distal to hemofilter at start of CRRT and every 4 hours. Prescribed CRRT dose was nearly 40 ml/kg/hour, with considering a lower dose delivered because of self-testing and 5-minute

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

кальций и фосфат. В качестве диализирующего раствора использовали «PrismOcal» (Gambro). Скорость потока крови, диализата и субституата была подобрана в соответствии с модифицированным вариантом протокола Prismocitrate 10/2 для достижения целевых уровней ионизированного кальция плазмы (0,9—1,25 ммоль/л) и в контуре после гемофильтра (0,25—0,4 ммоль/л). В случае метаболического ацидоза, не связанного с накоплением цитрата, в диализат дополнительно добавляли раствор бикарбоната для достижения избытка оснований (BE⩾0 ммоль/л). Целевые значения кальция плазмы поддерживали с помощью постоянной инфузии 5% кальция хлорида 11—22 мл/ч в отдельный венозный сосудистый доступ (PrismaFlex, 6 версия прошивки). Образцы венозной крови для мониторинга концентрации ионизированного кальция забирали из специальных портов для набора проб дистальнее (после) гемофильтра в начале ПЗПТ и каждые 4 часа. Предписанная доза РЦА-ПЗПТ составляла около 40 мл/кг/час с учетом более низкой доставленной дозы, вследствие самотестирования прибора и 5-минутных перерывов ПЗПТ для сбора анализов крови. При снижении скорости цитрата и диализата дозу ПЗПТ корригировали увеличением постдилюции. Ежедневно проводили оценку электролитов крови (Ca^{2+}, Mg^{2+}), фосфора, показателей коагуляции (АСТ) и развернутого общего анализа крови. Гипомагниемию предотвращали посредством добавления магния сульфата (2,5—4 г/сутки) в постдилюционный раствор.

После 13 суток ПЗПТ восстановления функции почек отмечено не было, наблюдали персистирующую анурию. Кроме того, несмотря на относительно низкую дозу цитрата (2,8 ммоль/л крови) у пациента появились признаки его накопления. В качестве суррогатных маркеров цитратной кумуляции использовали: кальциевый индекс (⩾2,6), метаболический ацидоз (BE⩽-6 ммоль/л), анионный пробел (⩾3 ммоль/л).

На фоне продленной ВВГДФ с цитратной антикоагуляцией кальциевый индекс составлял 3,27; BE — 13,2 ммоль/л и анионный пробел — 15,7 ммоль/л. Цитратная антикоагуляция была немедленно прекращена; дополнительно увеличены скорость потока диализата 2-х кратно, скорость потока крови — в 1,7 раза. Начали инфузию соды в отдельную венозную линию для купирования метаболического ацидоза. Через 3 часа ПЗПТ без антикоагуляции зарегистрировали признаки прогрессирующего тромбоза контура, кровь из него была возвращена пациенту.

С учетом гиперкоагуляции и необходимости купирования накопления цитрата, была начата «бескальциевая» гемодиафильтрация. С помощью добавления 4% бикарбоната натрия 100 мл в растворы «Ci-Ca Dialysate K4» (Fresenius) концентрация бикарбоната в растворе увеличена с 20 до 30 ммоль/л, а натрия — с 133 до 143 ммоль/л. Начальная скорость потока крови составляла 70 мл/мин; скорость предилюционного раствора/ диализата составляла по 1800 мл/ч (безкальциевые растворы). Для предотвращения гипофосфатемии и гипомагниемии постдилюционно назначали диализирующий раствор «Multiplus K+ 4» 500 мл/час. Целевую концентрацию ионизированного кальция плазмы (0,9—1,2 ммоль/л) достигали с помощью непрерывной инфузии 5% кальция хлорида (6—11 мл/час) через отдельный катетер в

interruptions to collectsamples for analyses. If lower citrate and dialysate flow required, CRRT doses were corrected by increasing the post-dilution. Serum electrolytes (Ca^{2+}, Mg^{2+}), phosphorus, coagulation parameters (ACT) and complete blood count were assessed on a daily basis. Hypomagnesemia has been prevented by magnesium sulfate supplementation (2.5—4 g/daily) of a post-dilutio solution. After 2 weeks of CRRT, there was no recovery of renal function (anuria persisted).

Despite the relatively low dose of citrate (2.8 mmol/l blood), the patient showed signs of citrate accumulation. Possible causes of citrate accumulation could be respiratory failure and concomitant hepatic dysfunction. As a surrogate marker of citrate accumulation, we used calcium index (⩾2.6), progressive metabolic acidosis (BE⩽-6 mmol/L), and increased anion gap (⩾3 mmol/l).

On the background of RCA-CVVHDF, the value of calcium index was 3.27, BE — 13.2 mmol/L and anion gap 15.7 mmol/L. Citrate anticoagulation was discontinued immediately; in addition dialysate flow was 2-fold incerased, blood flow rate was increased 1.7-fold. To relief from the metabolic acidosis bicarbonate infusion was launched in separate venous line. After 3 hours of anticoagulation-free CRRT the signs of progressive circuit thrombosis appeared, and the blood was returned to the patient. Taking into account the hypercoagulation state and the need to relief from citrate accumulation, «calcium-free» hemodiafiltration was launched. By adding 100 ml of 4% sodium bicarbonate solution in Ci-Ca Dialysate K4 (Fresenius Medical Care) the bicarbonate normalization from 20 to 30mmol/L was performed, and sodium concentartion was increased from 133 to 143 mmol/L. Initial blood flow rate was 80 ml/min and the predilution/dialysate flow rate was set up at 1800 ml/h (both solution were calcium-free). To prevent hypophosphatemia and hypomagnesemia, 500 ml/h Multiplus K+ 4 (Fresenius Medical Care) dialysate was administered in the post-dilution mode. Desired level (0.9—1.2 mmol/L) of ionized calcium was achieved by continuous infusion of 5% calcium chloride at 6—11 ml/h into a separate central vein line (table 1). Flow rate of calcium-free solutions were not changed although technically it was possible.

To achieve anticoagulation, calcium level at hemofilter was empirically set up to the level approximately twice lower than one in plasma (⩽0.5 mmol/L). Changes of calcium concentrations (total, plasma (ionized) and after the filter) are presented in the Fig. 1.

Although the targeted level of calcium after the hemofilter could be achieved only after 16 hours, the lifespan of the extracorporeal circuit was 23.5 hours. Total serum calcium decreased from 3.27 to 1.98 mmol/L, other markers of acid-base balance were normalized. During «calcium-free» hemodiafiltration the ionized calcium level was remained within the reference values. No episodes of hypotension and cardiac arrhythmias have been reported.

Results and Discussion

Due to some circumstances, cardiac surgery patients with AKI experience contraindications to heparin and citrate anticoagulation. Clinical protocols on RCA-CVVHDF, RCA-CVVHF (PrismaFlex), and RCA-CVVHD (multiFiltrate) clinical use in high

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

Параметры продленной вено-венозной гемодиафильтрации с региональной цитратной антикоагуляцией и «бескальциевой» у больного с острым повреждением почек после кардиохирургического вмешательства.
RCA-CVVHDF and «calcium-free»-CVVHDF settings in patient with AKI scheduled cardiac surgery.

Settings of CRRT	RCA-CVVHDF	CF-CVVHDF
Blood flow rate (Qb) (ml/min)	100	70
Citrate flow rate (12 mmol/l, predilution mode) (ml/h)	1400	—
Predilution flow rate (Ca-free solution) (ml/h)	—	1800
Dialysate flow rate (ml/h)[1]	1400	1800
Postdilution flow rate (Ca-containing solution) (ml/h)	250	500
Ratio of Predilution + Dialysate/Blood volume (ml/min)	0.46	0.85
Calcium flow rate, average (ml/h)	12.7	8.5
Prescribed dialysis dose (ml/kg/h)	35.9	48.2
Fluid removal rate (ml/h)[2]	100	100

Примечание: Settings of CRRT — параметры продленной заместительной почечной терапии; RCA — региональная цитратная антикоагуляция; CF- «бескальциевая»; CVVHDF — продленная вено-венозная гемодиафильтрация; Blood flow rate(Qb) (ml/min) — скорость потока крови (мл/мин); Citrate flow rate (mmol/l, predilution mode) (ml/h) — скорость потока цитрата (ммол/л, предилюция) (мл/ ч); Predilution flow rate (Ca-free solution) — скорость предилюционного раствора (бескальциевый раствор); Dialysate flow rate — скорость потока диализата; Postdilution flow rate (Ca-containing solution) — скорость постдилюционного раствора (Ca-содержащий раствор); Ratio of Predilution + Dialysate/Blood volume (ml/min) — соотношение суммы скорости предилюции + диализата и скорости потока крови (мл/мин); Calcium flow rate, average (ml/h) — средняя скорость потока кальция (мл/ч); Prescribed dialysis dose (ml/kg/h) — назначенная доза заместительной почечной терапии (мл/кг/ч); Fluid removal rate (ml/h) — скорость ультрафильтрации (мл/ч). [1] — не содержащий Ca^{2+}; [2] — Изменяемая в соответствии с клиническими потребностями.
Note: CRRT — continuous renal replacement therapy; RCA-CVVHDF — «Regional Citrate Anticoagulation» — Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration; CF-CVVHDF — «Calcium-Free»-Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration; AKI — acute kidney injury; [1] — In CF-CVVHDF modality not containing Ca^{2+}; [2] — Modified according to clinical needs.

центральной вене (таблица). Скорость потока бескальциевых растворов не изменяли, но технически это было возможно.

Для достижения антикоагуляции концентрация кальция в контуре после гемофильтра была эмпирически установлена примерно в 2 раза ниже, чем в плазме (⩽0,5 ммоль/л). Изменения концентрации общего, плазменного (ионизированного) кальция и концентрации кальция после фильтра отражены на рисунке.

Несмотря на то, что целевая концентрация кальция после гемофильтра была достигнута только через 16 часов, продолжительность работы экстракорпорального контура составила 23,5 часа. Концентрация общего кальция снизилась с 3,27 до 1,98 ммоль/л, другие показатели кислотно-основного баланса были полностью нормализованы. Во время проведения «бескальциевой» гемодиафильтрации содержание ионизированного кальция оставалось в пределах целевых значений. Никаких эпизодов артериальной гипотензии и аритмии отмечено не было. После купирования накопления цитрата был продолжен продленный гемодиализ (multiFiltrate, Fresenius) с антикоагуляцией цитратом, закончившийся разрешением ОПП и восстановлением функции почек.

Результаты и обсуждение

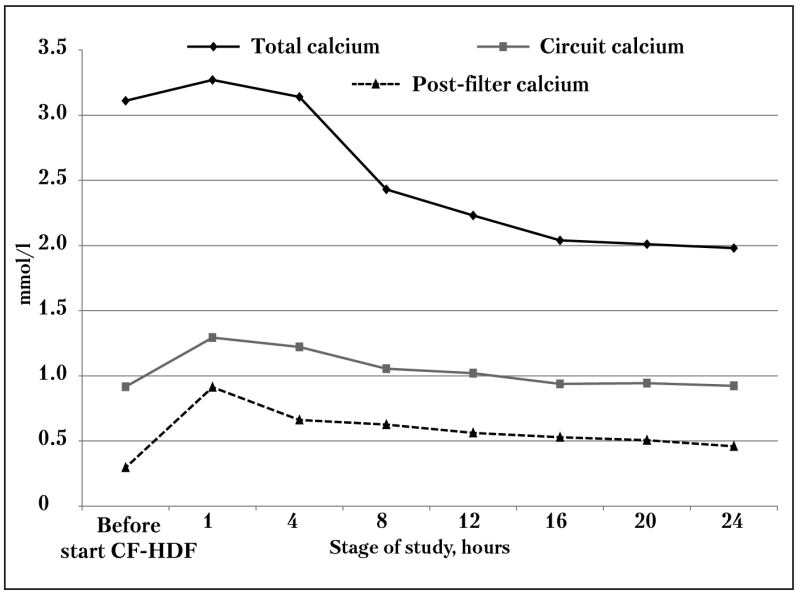
Вследствие ряда обстоятельств у кардиохирургических пациентов с ОПП могут возникать противопоказания к обоим наиболее часто используемым антикоагулянтам — гепарину и цитрату. Внедренные в нашей клинике протоколы ПВВГДФ и ПВВГФ с РЦА (PrismaFlex), а также ПВВГД с РЦА (multiFiltrate) у пациентов с вы-

bleeding risk patients allowed to adapt CRRT to the needs of critically ill patients with AKI. However, continuing bleeding and thrombocytopenia restrict patients from prescription of anticoagulants, as well concomitant hepatic and cardiopulmonary failure can limit the citrate infusion. Citrate accumulation is uncommon but severe complication of RCA-CRRT, and according to several studies, incerased citrate may serve as a predictor of in-hospital death [9, 11]. Difficulties with the correct assessment of volemia and volume overloading are common in cardiac surgery patients [2, 3]. Thence, the respiratory index may be an early indirect predictor of citrate accumulation.

In our study, an alternative method for elimination of citrate accumulation leading to increased functionality of a contur compared to no-anticoagulation CRRT was proposed. Calcium is considered as an important element of blood coagulation, and controlled hypocalciemia in exctracorporeal contur might be suppoorted by citrate or solutions with no calcium. Technically, the application of calcium-free solutions in pre-dilution and dialysate mode and keeping the normal levels of other ions resulted in achievement of the desired level of anticoagulation. Furthermore, the focus on a calcium index contributed to reduce the level of calcium-citrate complexes and abrogate citrate intoxication. By our observation, both theoretical and practical possibilities to develop anticoagulation for CRRT based on the principle of reducing the calcium level in the extracorporeal circuit using calcium-free solutions were successfully tested. Method demonstrated capability to control

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

соким риском кровотечения позволили адаптировать ПЗПТ к потребностям больных с ОПП. Тем не менее, продолжающееся кровотечение и тромбоцитопения ограничивают применение непрямых антикоагулянтов, а сопутствующая печеночная и сердечно-легочная недостаточность могут лимитировать применение цитрата. Кумуляция цитрата является нечастым, но тяжелым осложнением ПЗПТ с РЦА, и согласно некоторым исследованиям может служить предиктором госпитальной летальности [9, 11]. Сложность корректной оценки волемии, и «объемная перегрузка» нередко встречаются у кардиохирургических пациентов [2, 3]. Поэтому индекс оксигенации может служить ранним непрямым предиктором накопления цитрата.



Динамика концентрации кальция при «бескальциевой» гемодиафильтрации на фоне накопления цитрата.
Dynamics of calcium levels during «calcium-free» hemodiafiltration against the background citrate accumulation.
Примечание. before start CF-HDF — до начала «бескальциевой» гемодиафильтрации; hour — час; Total calcium — общий кальций; Circuit calcium — ионизированный кальций; Post-filter calcium — кальций после гемофильтра; mmol/l — ммол/л; Stage of study, hours — этапы исследования, часы.

В нашей работе предложен альтернативный метод устранения накопления цитрата, ведущий к увеличению продолжительности функционирования контура, в сравнении с ПЗПТ без применения антикоагулянтов. Кальций является одним из важнейших элементов свертывающей системы крови, поэтому управляемая гипокальциемия в экстракорпоральном контуре может обеспечиваться цитратом или бескальциевыми растворами. Применение бескальциевых растворов в предилюции и диализате при нормальным содержанием остальных ионов способствовало необходимой гипокоагуляции и позволило снизить уровень цитратно-кальциевых комплексов, купировать цитратную интоксикацию. Показана теоретическая и практическая возможность разработки методики антикоагуляции для ПЗПТ, основанной на принципе снижения уровня кальция в экстракорпоральном контуре с использованием бескальциевых растворов. Применение указанного метода обеспечило контролируемую гипокальциемию в экстракорпоральном контуре на уровне гемофильтра, кальций плазмы при этом оставался нормальным. Кроме того, методика предупреждает негативные последствия использования гепарина и цитрата.

Метод «бескальциевой» гемодиафильтрации, разработанный для лечения синдрома накопления цитрата, позволяет эффективно купировать это серьезное осложнение, обеспечивая удовлетворительную «продолжительность жизни» контура. Более того, благодаря нормализации ионного контента, этот метод способствовал поддержанию необходимого буферного и электролитного баланса, предотвращая расстройства кислотно-основного эквили-

hypocalcaemia at hemofilter, while blood levels of calcium remained within the normal values. Furthermore, the use of the method might be helpful to avoid the potential negative effects of heparin and citrate.

Methodology of «calcium-free» hemodiafiltration adopted in our center to treat citrate accumulation, allows to abrogate this serious complication by providing a satisfactory lifespan of circuit. Moreover, due to normalization of ion content, this method allowed to maintain an appropriate buffer and electrolyte balances in the absence of disturbances of acid-base equilibrium. Finally, the advantages related to the optimal acid-base correction and prevention of disorders caused by RCA, can potentially improve the safety of CRRT in critically ill patients with the organs lesions involved in citrate metabolism.

Conclusion

«Calcium-free» HDF is a promising treatment of patients with citrate accumulation syndrome, while simultaneously ensuring both the citrate removal and satisfactory anticoagulation.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

бриума. В целом, преимущества, связанные с оптимизацией кислотно-основного состояния и предотвращение обусловленных цитратной антикоагуляцией осложнений, способны повысить безопасность проведения ПЗПТ с РЦА у пациентов с поражением органов, вовлеченных в метаболизм цитрата.

Заключение

Таким образом, «бескальциевая» ГДФ является перспективным методом лечения синдрома накопления цитрата, одновременно способствуя его элиминации и удовлетворительной антикоагуляции.

Литература

1. *Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В.* Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 75–84. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84
2. *Мороз Г.Б., Фоминский Е.В., Шилова А.Н., Караськов А.М., Корнилов И.А., Пустоветова М.Г., Ломиворотов В.В.* Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 54–64. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64
3. *Паромов К.В., Ленькин А.И., Кузьков В.В., Киров М.Ю.* Целенаправленная оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде: возможности и перспективы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 3: 59–66.
4. *Hafner S., Stahl W., Fels T., Träger K., Georgieff M., Wepler M.* Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: impact on clinical and economic aspects-an observational study. *J. Intensive Care*. 2015; 3 (1): 35. http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0102-7. PMID: 26229685
5. *Stucker F., Ponte B., Tataw J., Martin P., Wozniak H., Pugin J., Saudan P.* Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2015; 19: 91. http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0822-z. PMID: 25881975
6. *Shum H., Chan K., Yan W.* Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using Prismocitrate 10/2 solution. *Ther. Apher. Dial.* 2012; 16 (1): 81–86. http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01001.x. PMID: 22248200
7. *Pouplard C., Regina S., May M., Gruel Y.* Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007; 100 (6–7): 563–568. PMID: 17893639
8. *Davenport A., Tolwani A.* Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus.* 2009; 2 (6): 439–447. http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfp136. PMID: 25949376
9. *Nurmohamed S., Jallah B., Vervloet M., Yldirim G., ter Wee P., Groeneveld A.* Continuous venovenoushaemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 89. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-89. PMID: 23597045
10. *Link A., Klingele M., Speer T., Rbah R., Pöss J., Lerner-Gräber A., Fliser D., Böhm M.* Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit. Care*. 2012; 16 (3): R97. http://dx.doi.org/10.1186/cc11363. PMID: 22643456
11. *Khadzhynov D., Schelter C., Lieker I., Mika A., Staeck O., Neumayer H., Peters H., Slowinski T.* Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J. Crit. Care*. 2014; 29 (2): 265–271. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.015. PMID: 24360392

Поступила 15.02.16

References

1. *Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V.* Postoyannaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya s ekstrakorporalnoi membrannoi oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardias surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84. [In Russ.]
2. *Moroz G.B., Fominsky E.V., Shilova A.N., Karaskov A.M., Kornilov I.A., Pustovetova M.G., Lomivorotov V.V.* Vliyanie tselenapravlennoi terapii razlichnymi infuzionnymi sredami na soderzhanie vnesosudistoi vody legkikh u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of goal-oriented therapy with different infusion media on pulmonary extravascular water levels in cardiac surgery patients. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 54–64. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64. [In Russ.]
3. *Paromov K.V., Lenkin A.I., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu.* Tselenapravlennaya optimizatsiya gemodinamiki v perioperatsionnom periode: vozmozhnosti i perspektivy. [Goal-oriented optimization of hemodynamics during perioperative period: opportunities and future perspectives]. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2014; 3: 59–66. [In Russ.]
4. *Hafner S., Stahl W., Fels T., Träger K., Georgieff M., Wepler M.* Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: impact on clinical and economic aspects-an observational study. *J. Intensive Care*. 2015; 3 (1): 35. http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0102-7. PMID: 26229685
5. *Stucker F., Ponte B., Tataw J., Martin P., Wozniak H., Pugin J., Saudan P.* Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2015; 19: 91. http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0822-z. PMID: 25881975
6. *Shum H., Chan K., Yan W.* Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using Prismocitrate 10/2 solution. *Ther. Apher. Dial.* 2012; 16 (1): 81–86. http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01001.x. PMID: 22248200
7. *Pouplard C., Regina S., May M., Gruel Y.* Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007; 100 (6–7): 563–568. PMID: 17893639
8. *Davenport A., Tolwani A.* Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus.* 2009; 2 (6): 439–447. http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfp136. PMID: 25949376
9. *Nurmohamed S., Jallah B., Vervloet M., Yldirim G., ter Wee P., Groeneveld A.* Continuous venovenoushaemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 89. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-89. PMID: 23597045
10. *Link A., Klingele M., Speer T., Rbah R., Pöss J., Lerner-Gräber A., Fliser D., Böhm M.* Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit. Care*. 2012; 16 (3): R97. http://dx.doi.org/10.1186/cc11363. PMID: 22643456
11. *Khadzhynov D., Schelter C., Lieker I., Mika A., Staeck O., Neumayer H., Peters H., Slowinski T.* Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J. Crit. Care*. 2014; 29 (2): 265–271. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.015. PMID: 24360392

Submited 15.02.16

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРВОЛЕМИИ МАЛОГО КРУГА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РАСТЕЛЛИ У БОЛЬНОЙ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО И АТРЕЗИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Р. А. Ибадов, Х. К. Абралов, Л. А. Назырова, А. Ш. Арифжанов, Н. А. Стрижков, Д. И. Жуламанова, С. Х. Ибрагимов

Республиканский специализированный центр хирургии им. В. Вахидова,
Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д.10

Intensive Care of Hypervolemia of Lesser Circulation after Rastelli Procedure Carried out for the Patient with a Pulmonary Atresia

R. A. Ibadov, H. K. Abrolov, L. A. Nazirova, D. I. Julamanova, A. Sh. Arifjanov, N. A. Strijkov, S. Kh. Ibragimov

V. Vakhidov Republican Specialized Center of Surgery,
10, Farhad Str., Chilanzar district, Tashkent 100115, Republic of Uzbekistan

Пациентка, 17 лет, была оперирована по поводу тетрады Фалло с атрезией легочной артерии. В раннем послеоперационном периоде наблюдалась клиника гиперволемии малого круга кровообращения. После проведения интенсивной терапии с применением методов неинвазивной вентиляции легких пациентка в удовлетворительном состоянии переведена из ОРИТ на 5-е сутки.

Ключевые слова: тетрада Фалло; атрезия легочной артерии; операция Растелли; гиперволемия малого круга кровообращения; неинвазивная искусственная вентиляция легких

17-year-old patient with hypervolemia of lesser (pulmonary) circulation was operated for tetralogy of Fallout with pulmonary atresia. She was successfully treated by intensive therapy using techniques of noninvasive ventilation with regard to clinical status of hypovolemia of the lesser (pulmonary) circulatory system in the early postoperative period.

Key words: tetralogy of Fallot; pulmonary atresia; Rastelli procedure; hypervolemia of pulmonary circulation; noninvasive ventilation

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

Введение

Респираторная поддержка — важнейший элемент интенсивного лечения [1, 2]. Тетрада Фалло (ТФ) — врожденный порок сердца включающий: высокий (субаортальный) дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП); стеноз выходного отдела правого желудочка (ВТПЖ) (клапанный, подклапанный, стеноз легочного ствола и (или) ветвей легочной артерии или комбинированный); декстрапозиция аорты; гипертрофия правого желудочка (ПЖ), как следствие затрудненного оттока крови из желудочка. Различают несколько форм данного порока: с отсутствием клапана легочной артерии

Introduction

One of the main elements of intensive care is respiratory support [1, 2]. Tetralogy of Fallot (TOF) is a congenital heart defect that includes four components: pulmonary infundibular stenosis, overriding aorta, ventricular septal defect (VSD), and right ventricular hypertrophy. Several forms of this defect include the one with a lack of a pulmonary valve, another one associated with stenosis and pulmonary atresia (PA) and the forms with or without major aorto-pulmonary collateral arteries (MAPCA) [3, 4]. There are two types of PA: with Intact Ventricular Septum (PA-IVS) and PA with VSD (PA-VSD).

Адрес для корреспонденции:

Николай Стрижков
E-mail: strijkov81@yandex.ru

Correspondence to:

Mr. Nikolai Strijkov
E-mail: strijkov81@yandex.ru

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

Классификация атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки по Sommervile J., 1970.
The classification of pulmonary atresia with ventricular septal defect by Sommervile J., 1970.

Type	Characteristic and pathology features
1	Atresia at the level of pulmonary valve. The pulmonary trunk, right and left pulmonary arteries are fully formed and passable
2	Atresia of pulmonary valve and truct. Both pulmonary arteries exist and could be in a joint or separated
3	Atresia of valve, tract and one of the two pulmonary artery branches. Other pulmonary artery is formed and passable
4	Atresia of valve, tract and both of pulmonary artery branches. Blood flow in the lungs employs a collateral vessels system

Примечание. Type — тип; Characteristic and pathology features — характеристика и описание патологии; Atresia at the level of pulmonary valve. The pulmonary trunk, right and left pulmonary arteries are fully formed and passable — Атрезия на уровне клапана ЛА. Легочный ствол, правая и левая легочные артерии полностью сформированы и проходимы; Atresia of pulmonary valve and truct. Both pulmonary arteries exist and could be in a joint or separated — Атрезия клапана и ствола ЛА. Обе легочные артерии сохранены и могут быть слиты или разъединены; Atresia of valve, tract and one of the two pulmonary artery branches. Other pulmonary artery is formed and passable — Атрезия клапана, ствола и одной из ветвей ЛА. Другая легочная артерия сформирована и проходима; Atresia of valve, tract and both of pulmonary artery branches. Blood flow in the lungs employs a collateral vessels system — Атрезия, клапана, ствола, обеих ветвей ЛА. Кровоток в легких осуществляется за счет сети коллатеральных сосудов.

(ЛА), со стенозом и атрезией легочной артерии (АЛА) с или без больших аорто-легочных коллатеральных артерий (БАЛК) [3, 4].

Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки — характеризуется врожденным отсутствием прямого сообщения между ПЖ и ЛА на уровне инфундибулярного отдела ПЖ, легочного клапанного кольца, легочного ствола, правой и/или левой ветви (табл. 1) [5, 6].

Для АЛА с ДМЖП наиболее характерно наличие больших аорто-легочных коллатералей (БАЛК), которые являются основным типом компенсаторного легочного кровообращения [7].

При АЛА позади атрезированного клапана может быть хорошо развитая легочная артерия, что требует оперативного вмешательства с использованием гетеротрансплантата клапана легочной артерии — метод Растелли (Rastelli).

Основными осложнениями раннего послеоперационного периода являются: гиперволемия малого круга кровообращения, кровотечение, острая сердечная недостаточность. Нарушения гемодинамики, связанные с гиперволемией малого круга кровообращения, у пациентов после операции Растелли могут привести к тяжелым осложнениям и стать причиной летального исхода [8].

Описание клинического случая

Пациентка Б. 17 лет. Диагноз: ВПС, ТФ, синяя форма. Атрезия ЛА II тип по Somerville J. БАЛК. СПО наложения МАА слева (2012 г.).

Данные мультислайсной компьютерной томографии (МСКТ) представлены на рис. 1. До операции в газовом составе артериальной крови насыщение кислородом SaO_2 — 80%.

Произведена операция: внутрижелудочковое, левожелудочково-аортальное туннелирование ксеноперикардиальной заплатой с одномоментной пластикой ДМЖП, формирование ВТПЖ биоклапансодержащим синтетическим кондуитом по методу Растелли под общей комбинированной анестезией, в условиях искусственного кровообращения (166 мин) и кардиоплегии (135 мин).

Pulmonary atresia with ventricular septal defect is characterized by congenital absence of direct communication between the RV and pulmonary artery at the level of infundibular department of RV, pulmonary valve ring, or pulmonary trunk (Table 1) [5, 6].

The presence of MAPCA is most typical for the PA-VSD. It comprises the main type of compensatory pulmonary circulation [7].

Pulmonary artery located behind the inperforate valve in PA could be satisfactory developed that requires surgical intervention using a xenograft of a pulmonary artery valve — the Rastelli procedure.

The major postoperative complications after Rastelli procedure are hypervolemia of pulmonary circulation, bleeding and acute heart failure. Hemodynamic disturbances associated with hepervolemia of pulmonary circulation in patients after Rastelli procedure can lead to serious complications and even cause death [8].

Case Presentation

A 17-year-old girl with a documented history of TOF, PA-VSD type II on Somerville J was operated in our clinic.

The data of CT scan (Fig. 1). Saturation of arterial blood oxygen (SO_2) was 80%.

Surgery: intraventricular, left ventriculo-aortic tunneling with xenopericardial patch and simultaneous VSD surgery, forming of right ventricle output tract with synthetic conduit containing biological valve (Rastelli's method) under combined general anesthesia, cardiopulmonary bypass (166 min) and cardioplegia (135 min).

After surgery the patient was addmitted to the intensive care unit (ICU) in a state of sleep medication on the ventilator. Hemodynamics (following dopamine administration at a dose of 5 mg/kg/min): blood pressure 105/55 mm Hg, pulse 90 beats/min, central venous pressure (CVP) 100 mm H_2O.

General and biochemical blood test parameters were within the normal ranges. The gas composition of arterial blood: pO_2 — 211 mm Hg.; pCO_2 — 39,6 mm Hg., SaO_2 — 99,7%; FiO_2 — 50%. Echocardiography data: end-diastolic volume — 59 ml, end-systolic volume — 26 ml, ejection

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

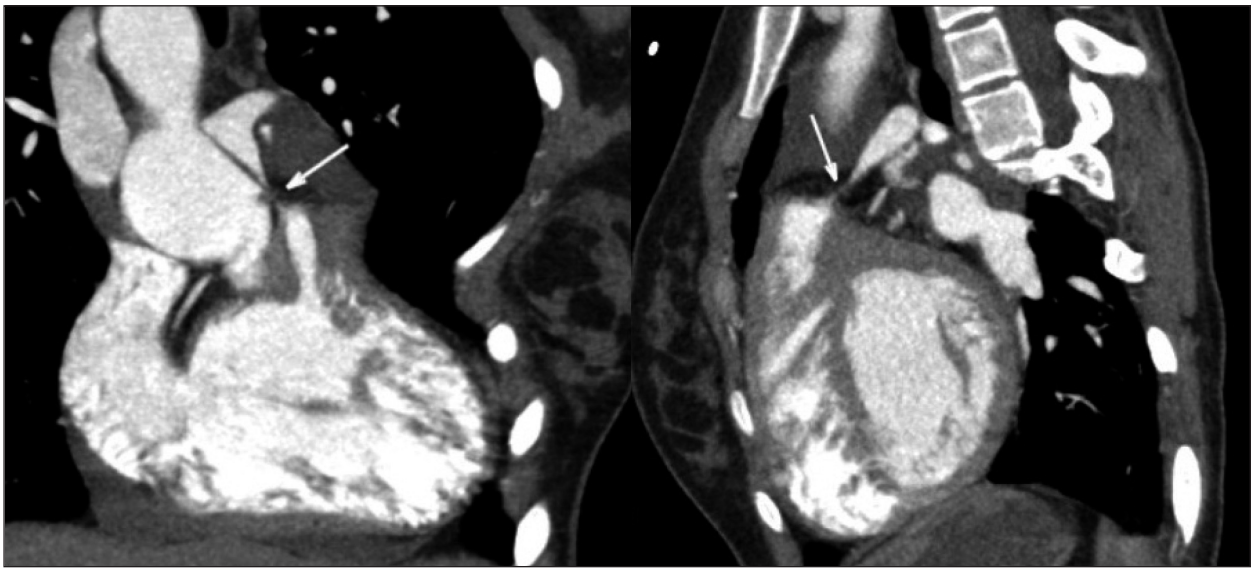


Рис. 1. Мультислайсная компьютерная томография больной Б. до операции.
Fig. 1. Patient' CT scan before surgery.

После операции пациентка доставлена в ОРИТ в состоянии медикаментозного сна, получая ИВЛ. Гемодинамика на фоне допамина в дозе 5 мкг/кг/мин, при этом АД — 105/55 мм. рт. ст., пульс — 90 /мин., центральное венозное давление (ЦВД) — 100 мм водн.ст.

Показатели общего и биохимического анализов крови в пределах нормальных значений. Газовый состав артериальной крови: pO_2 — 211 мм рт. ст.; pCO_2 — 39,6 мм рт. ст., SaO_2 — 99,7% при FiO_2 — 50%. При проведении ЭхоКГ: КДО — 59 мл, КСО — 26 мл, ФВ — 56%, градиент систолического давления (ГСД) на ВТПЖ — 9,8 мм рт. ст. На рентгеновском снимке грудной клетки легочные поля расправлены, синусы и купола диафрагмы свободные (рис. 2).

Послеоперационная искусственная вентиляция легких проводилась до полного пробуждения с последующей экстубацией трахеи согласно алгоритму высокого риска по протоколу Британского Общества DAS, 2012 г. [9].

Через 4 часа после отлучения от ИВЛ и экстубации трахеи состояние пациентки ухудшилось, прогрессируют явления дыхательной недостаточности (частота дыханий 30 в минуту, снижение SaO_2 до 90%, снижение paO_2 до 90 мм рт. ст., повышение $paCO_2$ до 50 мм рт. ст.). На рентгенографии грудной клетки — картина отека легких, усиление сосудистого рисунка, признаки увеличения кровотока в малом круге, корни легких застойные (рис. 3).

На 5 сутки лечения в ОРИТ после купирования отека легких, уменьшения признаков гиперволемии малого круга, стабилизации гемодинамики и общего состояния (рис. 5) больная переведена в палату отделения хирургии врожденных пороков сердца для дальнейшего лечения и послеоперационной реабилитации.

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки при поступлении в ОРИТ.
Fig. 2. Chest X-ray at admission to ICU.

Обсуждение

Исследованию состояния гемодинамики при развитии гиперволемии малого круга кровообращения у больных с пороками сердца и лечению этих состояний посвящено много работ.

fraction — 56%, systolic pressure gradient on RVOT — 9,8 mm Hg. Chest X-ray showed straightened lung fields and free sinuses and the cupula of diaphragm (Fig. 2).

Postoperative mechanical lung ventilation (MLV) was performed until full awakening, followed by tracheal extubation according to the high-risk algorithm of the DAS-protocol, 2012 [9].

After 4 hours the patient condition worsened, features of respiratory failure were progressing (respiratory rate — 30 per minute, SaO_2 values reduced to 90%, reduced values of paO_2 to 90 mm Hg, increased $paCO_2$ vakues to 50 mm Hg). Chest X-rays revealed a picture of pulmonary edema, signs of increased blood flow and congested lung roots (Fig. 3).

There were progressing of hypovolemia, events of small cardiac output, metabolic acidosis (pH — 7,33; $paCO_2$ — 52 mm Hg; BE — -7,2; paO_2 — 84 mm Hg; SaO_2

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

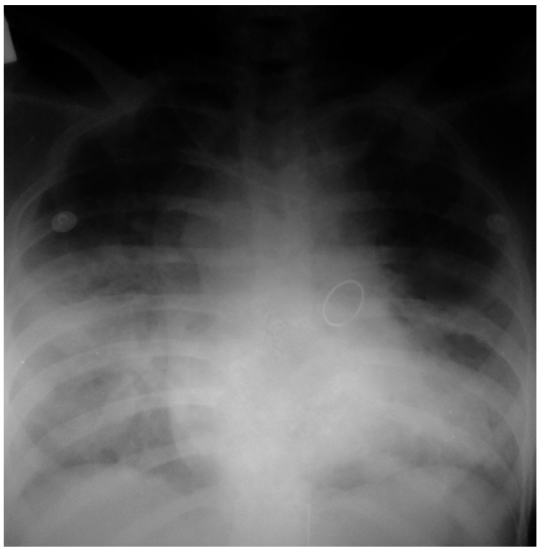


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки с гиперволемией малого круга.
Fig. 3. Chest X-ray: data of hypervolemia of pulmonary circulation.

В приведенном клиническом наблюдении рассматривается возможность модуляции малого круга кровообращения после кардиохирургической коррекции с помощью неинвазивной вентиляции легких.

Одним из частых осложнений раннего послеоперационного периода у больных ТФ с АЛА является гиперволемия малого круга. Резко увеличенный приток крови после радикальной коррекции может явиться причиной развития таких

— 90%). It was decided to carry out of non-invasive respiratory support with the help of an oxygen mask-PEEP and a subsequent transfer to a non-invasive CPAP (NiCPAP) in SIMV mode. To improve alveolar ventilation, therapy was supplemented by stimulation of diuresis and administration of glucocorticosteroids (60 mg prednisolone administered intravenously as a bolus).

Respiratory support in a NiCPAP mode was performed with the aid of the VELLA respirator (Viasys Healthcare Inc.) and a sealed oxygen-mask and standard sterile breathing circuit: f — 12 per minute, pressure support — 20 cm H_2O, PEEP — 7 cm H_2O, Flow — 12 l/min, FiO_2 — 50%. FiO_2 values were reduced to 30% during an hour, whereas a pressure support and PEEP values were reduced to 5 cm H_2O during 4 hours.

As a result of the use of noninvasive methods of respiratory support, there was clinical improvement in the patient's condition in 5 hours, which was reflected in the reduction of tachycardia and dyspnea, improving the peripheral blood flow (the color, temperature and moisture of the skin were changed in a positive sense), while the wet stagnant wheezing in lungs was significantly decreased. Positive clinical dynamics was accompanied by a decrease in preload and afterload of the left ventricle on the background of reduced heart rate and increased pumping function of the left ventricle (echocardiography). The positive dynamics of arterial blood gas and acid-base balance (Figure 4) were as follows: pH — 7,47; pCO_2 — 38 mm Hg. Art, BE — +3,6.; pO_2 — 176 mm Hg. Art, SaO_2 — 99,5%. On the control chest X-ray, the lung fields were straight, with no signs of infiltration, sinuses looked empty (Fig. 5).

On the 5th day on admission to the ICU, after the relief of pulmonary edema, reduced signs of hypervolemia of pulmonart circulation and stabilization of hemodynamics, the patient was transferred to the Congenital Heart Surgery Department for further treatment and postoperative rehabilitation.

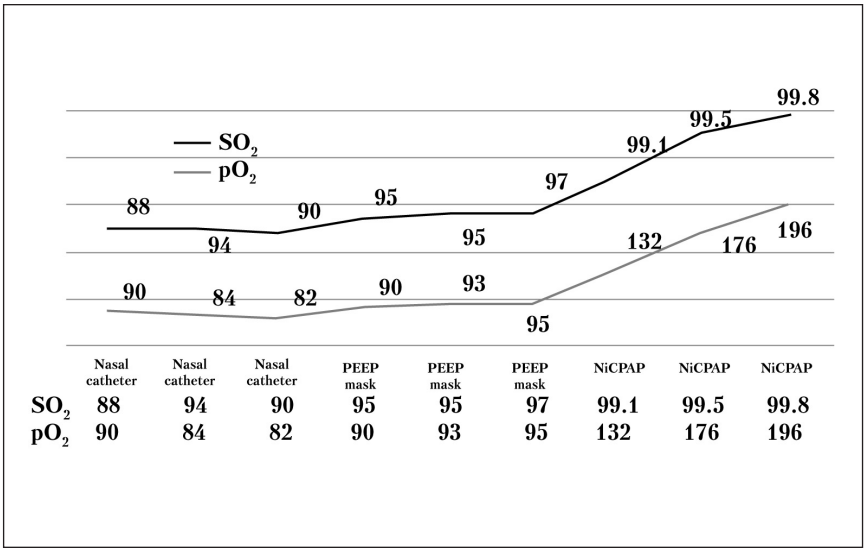


Рис. 4. Изменение показателей газового состава крови в динамике респираторной терапии криза гиперволемии малого круга кровообращения после операции Растелли.
Fig. 4. Changes of blood gases in the dynamics of respiratory care for the hypervolemia of pulmonary circulation after the Rastelli procedure.
Примечание: Nasal catheter — носовые канюли; PEEP mask — маска ПДКВ.

Discussion

Various studies were dedicated to clarification of hemodynamic dysfunctions in patients with a hypervolemia of pulmonary circulation associated with heart defects, as soon as treatment of these conditions and complications.

Reported clinical case dealt with the possibility of adaptation of the pulmonary circulation after cardiac surgery corrected by a noninvasive ventilation.

Hypervolemia of pulmonary circulation is one of the most frequent complications of early postoperative period in patients with TF and PA. The sharp increase in blood flow after TOF repair

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

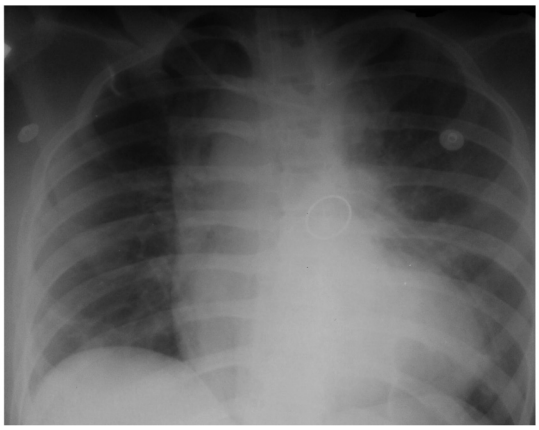


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки на 5 сутки, при переводе из ОРИТ.
Fig. 5. Chest X-ray on the 5th day.

витальных осложнений, как отек легких и острая левожелудочковая недостаточность.

Однако, темп развития альвеолярной стадии отека легких бывает порой настолько бурным, что часто не оставляет времени на реализацию лечебных мероприятий, особенно если это ранний послеоперационный период. Нарастающая асфиксия стремительно приводит к фатальной гипоксемии (30—50%), а проведение искусственной инвазивной вентиляции легких является дополнительным стрессом [10].

Предикторами развития гиперволемии малого круга являются гемодинамические показатели, повышение АД, ЧСС и ЦВД, и респираторный статус.

При возникновении отека легких у больных после операции Растелли, осложненной гиперволемией малого круга, стандартизация и рациональная фармако- и респираторная терапия позволяет квалифицированно оценить сложившуюся ситуацию, грамотно и последовательно решить целый ряд лечебно-тактических задач. В послеоперационном периоде поддержание стабильной гемодинамики и отрицательного водного баланса являются необходимыми условиями предотвращения гиперволемии малого круга.

NiCPAP при спонтанном дыхании пациента, наряду со снижением дебита работы дыхания, способствует пропотеванию жидкой части крови из альвеол и интерстиция легочной ткани в кровеносное русло, что способствует скорейшей оптимизации газообмена.

Таким образом, реакция измененной гемодинамики в раннем периоде после кардиохирургических вмешательств во многом непредсказуема, а мониторинг и своевременное применение необходимых технологий, в том числе неинвазивной респираторной поддержки, и является главным искуством кардиореаниматолога.

can cause the development of such vital complications, such as pulmonary edema and acute left ventricular failure.

However, the pace of development of the alveolar stage of pulmonary edema is sometimes so increased that often leaves no time for implementation of remedial measures, especially if it occurs at the early postoperative period. Increasing asphyxia rapidly leads to fatal hypoxemia (30—50%), and conducting invasive ventilation of the lungs results an additional stress [10].

Hemodynamic parameters, increased blood pressure, heart rate, central venous pressure and respiratory status represent predictors of hypervolemia of pulmonary circulation.

In the event of pulmonary edema in patients after Rastelli surgery complicated by a hypervolemia of pulmonary circulation, standardization and rational pharmacological and respiratory therapy allow to professionally manage the condition to correctly and consistently solve a number of therapeutic and tactical objectives. Postoperatively, the maintenance of stable hemodynamics and a negative balance are main essentials for preventing the hypervolemia of pulmonary circulation.

NiCPAP during patient's spontaneous breathing, while reducing the work of breathing, contributes to «squeeze out» the liquid portion of blood from the alveoli and interstitium of lung tissue into the bloodstream that optimizes gas exchange.

Therefore, the reaction of the altered hemodynamics in the early period after cardiosurgical interventions are largely unpredictable, and monitoring and timely application of necessary technologies and methods of correction is a sort of a chief art in cardioreumatology.

Conclusion

Non-invasive respiratory support in a CPAP mode (NiCPAP) in complex and intensive adequate pharmacotherapy is an effective method, which allows to quickly stabilize the clinical condition associated with an altered respiratory status and hemodynamics of patients to relieve crises of hypervolemia of pulmonary circulation occuring after the Rastelli procedure.

Заключение

Неинвазивная респираторная поддержка в режиме CPAP (NiCPAP) является эффективным методом, который в комплексе адекватной интенсивной и фармакотерапии позволяет в кратчайшие сроки стабилизировать клиническое состояние, респираторный статус и гемодинамику пациентов при купировании кризов гиперволемии малого круга кровообращения после операции Растелли.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-78-83

Литература

1. *Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г.* Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6—17. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17
2. *Розенберг О.А.* Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть II). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 69—86. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86
3. *Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G., Ho V.B., Jerosch-Herold M., Kramer C.M., Manning W.J., Patel M., Pohost G.M., Stillman A.E., White R.D., Woodard P.K., Harrington R.A., Anderson J.L., Bates E.R., Bridges C.R., Eisenberg M.J., Ferrari V.A., Grines C.L., Hlatky M.A., Jacobs A.K., Kaul S., Lichtenberg R.C., Lindner J.R., Moliterno D.J., Mukherjee D., Rosenson R.S., Schofield R.S., Shubrooks S.J., Stein J.H., Tracy C.M., Weitz H.H., Wesley D.J.* ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 121 (22): 2462—2508. http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f. PMID: 20479157
4. *Francois K.* Aortopathy associated with congenital heart disease: a current literature review. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2015; 8 (1): 25—36. http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.149515. PMID: 25684884
5. *Marathe S.P., Talwar S.* Surgery for transposition of great arteries: a historical perspective. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2015; 8 (2): 122—128. http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.157025. PMID: 26085763
6. *Somerville J.* Management of pulmonary atresia. *Br. Heart J.* 1970; 32 (5): 641—651. http://dx.doi.org/10.1136/hrt.32.5.641. PMID: 5470046
7. *Hong S.J., Choi H.J., Kim Y.H., Hyun M.Ch., Lee S.B., Cho J.Y.* Clinical features and surgical outcomes of complete transposition of the great arteries. *Korean J. Pediatr.* 2012; 55 (10): 377—382. http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2012.55.10.377. PMID: 23133484
8. *Stoica S., Carpenter E., Campbell D., Mitchell M., da Cruz E., Ivy D., Lacour-Gayet F.* Morbidity of the arterial switch operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (6): 1977—1983. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.11.061. PMID: 22365263
9. *Popat M., Mitchell V., Dravid R., Patel A., Swampillai C., Higgs A.; Difficult Airway Society Extubation Guidelines Group.* Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012; 67 (3): 318-340. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x. PMID: 22321104
10. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988: 288.

Поступила 17.02.16

References

1. *Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G.* Respiratornaya podderzhka v bezopasnom rezhime pri nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 6—17. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17. [In Russ.]
2. *Rozenberg O.A.*Preparaty legochnogo surfaktanta pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh (chast II). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (part II). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 69—86. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86. [In Russ.]
3. *Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G., Ho V.B., Jerosch-Herold M., Kramer C.M., Manning W.J., Patel M., Pohost G.M., Stillman A.E., White R.D., Woodard P.K., Harrington R.A., Anderson J.L., Bates E.R., Bridges C.R., Eisenberg M.J., Ferrari V.A., Grines C.L., Hlatky M.A., Jacobs A.K., Kaul S., Lichtenberg R.C., Lindner J.R., Moliterno D.J., Mukherjee D., Rosenson R.S., Schofield R.S., Shubrooks S.J., Stein J.H., Tracy C.M., Weitz H.H., Wesley D.J.* ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 121 (22): 2462—2508. http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f. PMID: 20479157
4. *Francois K.* Aortopathy associated with congenital heart disease: a current literature review. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2015; 8 (1): 25—36. http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.149515. PMID: 25684884
5. *Marathe S.P., Talwar S.* Surgery for transposition of great arteries: a historical perspective. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2015; 8 (2): 122—128. http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.157025. PMID: 26085763
6. *Somerville J.* Management of pulmonary atresia. *Br. Heart J.* 1970; 32 (5): 641—651. http://dx.doi.org/10.1136/hrt.32.5.641. PMID: 5470046
7. *Hong S.J., Choi H.J., Kim Y.H., Hyun M.Ch., Lee S.B., Cho J.Y.* Clinical features and surgical outcomes of complete transposition of the great arteries. *Korean J. Pediatr.* 2012; 55 (10): 377—382. http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2012.55.10.377. PMID: 23133484
8. *Stoica S., Carpenter E., Campbell D., Mitchell M., da Cruz E., Ivy D., Lacour-Gayet F.* Morbidity of the arterial switch operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (6): 1977—1983. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.11.061. PMID: 22365263
9. *Popat M., Mitchell V., Dravid R., Patel A., Swampillai C., Higgs A.; Difficult Airway Society Extubation Guidelines Group.* Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012; 67 (3): 318-340. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x. PMID: 22321104
10. *Ryabov G.A.* Gipoksiya kriticheskikh sostoyanii. [Hypoxia of critical states]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 287. [In Russ.]

Submited 17.02.16

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.*

Члену-корреспонденту РАН профессору Могели Шалвовичу Хубутия 70 лет

Professor M. Sh. Hubutiya is 70

Могели Шалвович Хубутия, 1946 года рождения, доктор медицинских наук с 1992 года, профессор по специальности «трансплантология и искусственные органы» с 1997 года, член-корреспондент РАМН по специальности «Трансплантология и искусственные органы» с 2011 года. Ученик научной школы академика В. И. Шумакова, проработавший под его началом более 20 лет. С 2006 года по настоящее время является директором НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, а также заведующим кафедрами трансплантологии и искусственных органов МГМСУ им. А. И. Евдокимова и физики живых систем МФТИ.

М. Ш. Хубутия — автор более 500 научных работ, 12 монографий, книг, руководств, 6 учебных пособий, 8 изобретений, 23 патентов.

Научные исследования и вклад профессора М. Ш. Хубутия в медицинскую науку и практическое здравоохранение связаны со становлением и развитием в нашей стране трансплантологии и решением проблемы искусственных органов. Им разрабатываются научные направления по трансплантации сердца, печени, почек, поджелудочной железы, легких, мультиорганной трансплантации, по разработке научных основ трупного донорства, созданию и применению искусственных органов, изучению физиологических и патофизиологических процессов при трансплантации органов, хирургическому лечению острой и хронической сердечной недостаточности, научных и организационных основ скорой и неотложной медицинской помощи.

М. Ш. Хубутия является одним из пионеров по трансплантации сердца в нашей стране, в его работах обобщен первый опыт таких операций, изучены фундаментальные механизмы отторжения аллотрансплантата, описаны особенности физиологии и патофизиологии трансплантированного сердца. Цикл его работ посвящен изучению проблем ксенотрансплантации и созданию искусственных органов, механических клапанов сердца, новых видов кардиостимуляторов, использованию вспомогательного кровообращения при острой и хронической сердечной недостаточности.

Последние 5 лет исследования М. Ш. Хубутия посвящены фундаментальным и прикладным направлениям трансплантации органов и тканей. Совместно с МФТИ создан и успешно прошел клинические испытания материал на основе кожи генномодифицированных свиней, применяемый для лечения ожоговых ран. Совместно с МГТУ им. Н. Э Баумана разработана технология производства гемосорбентов из промышленных активированных углей для селективного извлечения из крови свободного гемоглобина с целью приведения заготавливаемых компонентов крови требованиям регламента. Под руководством М. Ш. Хубутия создан электрохимический метод измерения редокс-потенциала в плазме крови для ранней диагностики осложнений у пациентов с трансплантированными органами.

М. Ш. Хубутия проведены исследования по патогенезу и профилактике послеоперационных осложнений при пересадке печени, почек, поджелудочной железы, мультиорганным трансплантациям, разработке принципов кровосберегающих технологий при трансплантации печени, изучению возможностей пересадки печени при злокачественных поражениях и при циррозе печени вирусной этиологии. Им разработаны и внедрены усовершенствованные схемы иммуносупрессивной терапии при пересадке печени, почки и поджелудочной железы. Предложенные им методы иммуносупрессивной монотерапии при трансплантации органов дали хороший медицинский, социальный и экономический эффект от внедрения. М. Ш. Хубутия разработаны современные воззрения на расширение критериев по использованию доноров для трансплантации печени.

Им подготовлены и созданы научно-организационные основы, как кадровые, так и материально-технические, для успешного старта и развития трансплантационных программ на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Являясь высококлассным поливалентным трансплантологом, он первым провел в Институте трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжил пересадки печени. Под его руководством впервые в стране бригадой отечественных хирургов проведены успешные трансплантации легких, в т.ч. у больных с муковисцидозом, начаты также пересадки кишечника. За последние 3 года им лично выполнены около 300 операций по трансплантации различных органов, а также более 100 операций на открытом сердце с хорошими кли-

ническими результатами. Средняя продолжительность жизни этих больных после пересадки органов соответствует мировым показателям в этой области. Достаточно большое количество трансплантаций выполнено больным, находящихся в состояниях угрожающих жизни.

Под его руководством ведутся научные исследования по хирургической коррекции приобретенных пороков сердца, расслаивающей аневризме аорты, другой сложнейшей экстренной патологии сердечно-сосудистой системы. При его активном участии совместно с сотрудниками кафедры МФТИ проведены научные исследования по созданию отечественного аппарата для временной поддержки кровообращения и длительной постоянной имплантации для лечения тяжелых форм сердечной недостаточности. Данный аппарат с хорошими клиническими результатами апробирован и внедрен как в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (8 конструкций), так и в других городах РФ (18 конструкций). Он является одним из примеров импортозамещения дорогостоящих медицинских приборов на отечественную продукцию.

С 2009 года Институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского осуществлял функцию головного учреждения в стране по проблемам скорой и неотложной медицинской помощи, проводя координацию научных исследований по данному направлению в стране среди профильных НИУ и кафедр Вузов в рамках Научного совета РАМН и 6 проблемных комиссий.

Все годы руководства Институтом М. Ш. Хубутия много времени и сил отдает организации и оказанию скорой высококвалифицированной медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту больных при массовых поступлениях пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций не только в Москве, но и в стране, с проведением консультативной и лечебной работы на месте катастроф.

За последние 5 лет М. Ш. Хубутия проведена оптимизация структуры Института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского за счет реорганизации и создания новых структурных подразделений, таких как региональный сосудистый центр, являющийся головным по г. Москве, отдел неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с отделением неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца, клеточных и тканевых технологий с 2 лабораториями, отделений неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, пересадки почки и поджелудочной железы, а также серьезной реорганизации принципов работы приемного отделения.

Значительно расширены научные исследования по всем этим направлениям. В практику Института постоянно внедряются новые высокоэффективные лечебные и диагностические технологии, ряд из которых разработан и создан в стенах НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Это новые технологии по использованию клеточных технологий, в частности в комбустиологии, в неотложной хирургии и трансплантологии, метод экстракорпоральной оксигенации при тяжелых формах легочной патологии. Внедряются новые эндоваскулярные и гибридные технологии в неотложной кардиологии, нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Использование высокотехнологичных методов нейровизуализации, трактографии и нейронавигации позволило проводить радикальные операции по удалению труднодоступных злокачественных опухолей, а также патологически измененных участков головного мозга для устранения приступов тяжелой фармакорезистентной эпилепсии.

М. Ш. Хубутия ведет большую научно-общественную работу являясь, членом профильной комиссии по скорой помощи МЗ РФ, председателем Ученого и диссертационного советов НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, главным специалистом-трансплантологом ДЗМ. Избран президентом 2 научных обществ — «Общества трансплантологов» и «Общества врачей неотложной медицины».

За последние 5 лет под эгидой этих 2 научных обществ проведены 2 съезда врачей неотложной медицины, в которых приняли участие более 2 тысяч специалистов, и 15 крупных научно-практических симпозиумов с международным участием для решения важнейших задач скорой и неотложной медицинской помощи и трансплантологии.

Под его руководством учреждены 2 научно-практических рецензируемых издания, входящих в Перечень ВАК РФ: Журнал «Трансплантология» и Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», главным редактором которых он является, он состоит также членом редколлегий 5 других научных журналов.

М. Ш. Хубутия создал свою научную школу учеников и приверженцев, под его руководством и при консультации защищены 2 докторских и 21 кандидатская диссертация. Его лекции как заведующего кафедрами, посвященные использованию высоких медицинских технологий в неотложной медицине и трансплантологии, вызывают большой интерес студентов МГМСУ им. А. И. Евдокимова и Московского физико-технического института.

Заслуги М. Ш. Хубутия как крупного ученого и организатора известны за рубежом. Он является членом международного общества трансплантологов, академиком Европейской академии информатики.

В 1998 г. за внедрение в клиническую практику трансплантации сердца удостоен Премии правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии мэрии г. Москвы (2008 г.). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» (4 и 3 ст.), «Почета», удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

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.

— Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

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

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

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

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Гарантии Автора

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

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

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

Гарантии редакции

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

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

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

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Сроки продвижения рукописи

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

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

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

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

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

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

1) титульный лист;

2) резюме и ключевые слова;

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

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

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

6) подписи к иллюстрациям;

7) библиографический список;

8) сопроводительное письмо на русском языке на имя главного редактора журнала, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа.

Форма сопроводительного письма к материалу для публикации

Главному редактору журнала «Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору В. В. Морозу

Просим рассмотреть вопрос о публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи).

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

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

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

Подпись руководителя учреждения.

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

Адрес отправки материалов для публикации рукописи

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

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

Требования к печати

Печать

Односторонняя, ориентация книжная, выравнивание по ширине

Бумага

Белая, формат А4

Шрифт

Times New Roman 12-го размера черного цвета

Интервалы и отступы

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

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, О — 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 станиц, включая таблицы и иллюстрации. Общее количество таблиц и иллюстраций — не более 2.

Дискуссионная статья (включает сформулированные для обсуждения вопросы)

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

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

Резюме (часть статьи)

Не более 250 слов.

Письмо в редакцию

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

Структура статей:

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

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

Требования к структурным разделам статей

Титульный лист содержит:

1) полное название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким, не включать аббревиатур;

2) инициалы и фамилии всех авторов;

3) полное название и почтовый адрес учреждений, откуда представляется работа;

4) адрес электронной почты, номер телефона, фамилию, имя, отчество автора, ответственного за переписку с редакцией.

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

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

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

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

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

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

Например:

Рис. 1.

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

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

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

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

Иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки)

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

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

Название таблиц и иллюстраций, а также примечания к ним оформляются в англо-русском варианте. Русский вариант текста полей таблицы и рисунка следует размещать в примечании.

Например:

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

Indicators	Values of indicators in the groups			
	Ster (*n*=31)	Gel (*n*=29)	Tetr (*n*=31)	*P* value
Number of grafts	2.5±0.5	2±0.5	3±0.6	0.01
Endarterectomy, *n* (%)	4 (13)	1(3)	4 (13)	0.42
CPB time (min)	60±15,5	52±12	65±19	0.007
Aortic cross clamp time (min)	36 [28–45]	28 [24–35]	37 [29–48]	0.004
Ventilation time (h)	5±2	5.5±2	6±3	0.79
Inotropic support, *n* (%)	6 (19)	4 (13)	4 (12)	0.74

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

Далее при необходимости, помещаются комментарии к таблице на русском языке, а также на английском языке в разделе Note.

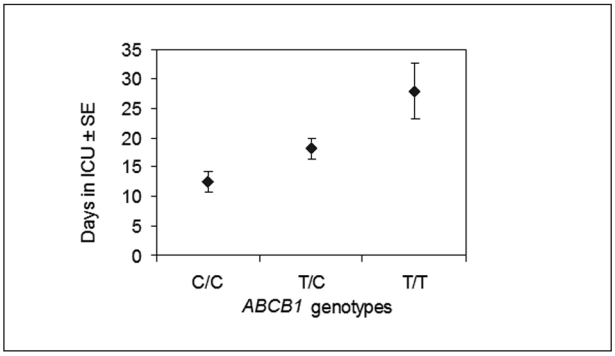


Рис. 1. Генотипы гена ABCB1, ассоциированные с длительностью пребывания в ОРИТ.
Fig. 1. ABCB1 genotypes associations with the number of days in ICU.
Примечание: Days in ISU — число дней в ОРИТ; genotypes — генотипы.

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

Правила оформления библиографии (списка литературы) см. на сайте www.reanimatology.com.

НЕОТОН

И операция переносится легче.

НЕОТОН ПРЕДУПРЕЖДАЕТ КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ*

НЕОТОН (фосфокреатин). Краткая информация для медицинских специалистов.

Регистрационный номер: П N014030/01-2002. Торговое название препарата: Неотон. МНН: фосфокреатин. Показания к применению: Неотон применяется в составе комбинированной терапии заболеваний: интраоперационной ишемии миокарда; острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности. Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период лактации: Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриофетальное развитие кроликов. Неотон можно применять при беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Побочное действие: Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка: В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При применении в составе комбинированной терапии препарат Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах. Особые указания: Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Применение препарата Неотон в высоких дозах (5–10 г/сут.) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секрецию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах. Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А, Виа Е. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Alfa Wassermann S.p.A. Via E. Fermi n. 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Более подробную информацию смотрите в инструкции по применению или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114, Москва, Дербеневская набережная, д. 11А, сектор 2, офис 74. Тел. (495) 913-68-39.

* Бараев О.В. at al. Результаты применения экзогенного фосфокреатина при операциях аортокоронарного шунтирования у пациентов со сниженными резервами миокарда. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова 2012; т. 7, № 4.

БЕМИПАРИН

ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии

- **Оптимальный фармакологический профиль***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений***
- **Удобство применения в клинической практике**

cibor.mod. утвержден в печать 28.01.2013

* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А. МЕНАРИНИ», Германия
123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (07.06.2012)
Отпускается по рецепту врача