



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

№ 4

Москва
Moscow
2016

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

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

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

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



novalung®

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

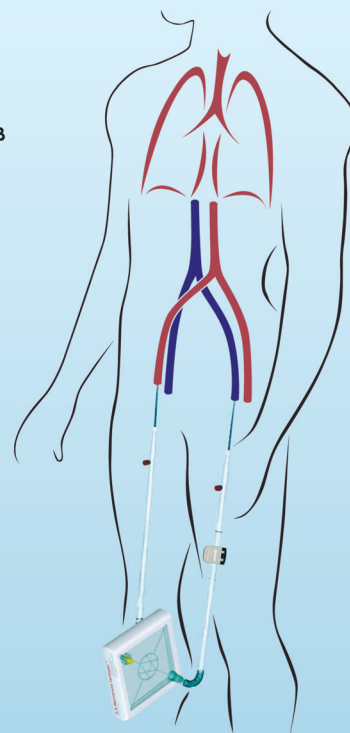
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

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

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

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



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

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

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В. В. МОРОЗ,

*Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН,
профессор, научный руководитель
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 Кека, 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 Кека, 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, Scientific 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 68th Moscow City Hospital
(Moscow, Russia)*

I. A. KOZLOV,

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

A. N. KORNIYENKO,

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

P. KOCHANЕК,

*MD, FCCM, Professor, Director, P. Safar Center
for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School
of Medicine (USA)*

Ph. D. LUMB, MB, BS, MCCM, Professor of Anesthesiology,
Chair, Department of Anesthesiology, Keck Hospital of USC,
USC Norris Comprehensive Cancer Center and Hospital (USA)

V. V. LIKHVANTSEV,

*MD, PhD, DSc, Professor, Head, Reanimatology Department,
M. F. Vladimirovsky Moscow Region
Clinical Research Institute (Moscow, Russia)*

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 университета 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)

Е. А. 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 Institute of Experimental Medicine,
(St.Petersburg, Russia)

S. E. KHOROSHILOV,
MD, PhD, DSc., Head, Extracorporeal Detoxication Unit,
N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital,
Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)

A. M. CHERNYSH,
PhD, DSc., Professor, Head, Laboratory of biophysics
of cell membranes of critical illness, V. A. Negovsky
Scientific Research Institute of General Reanimatology
(Moscow, Russia)

Yu. L. SHEVCHENKO,
MD, PhD, DSc., Professor, Member of RAS, President,
N. I. Pirogov National Medical Surgical Center,
Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia)

I. V. YAREMA,
MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS,
Honored Scientist of Russia, Head, Department of Surgery,
Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITORS

V. M. PISAREV,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory
of molecular mechanisms of critical illness,
V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology (Moscow, Russia)

D. A. OSTAPCHENKO,
MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit
N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1
(Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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» ТаИИУВ,
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. ZABOLOTSKIY,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

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

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

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

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
Государственного 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)

Технический секретарь Н. В. Голубева

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

Адрес редакции:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел./факс: +7-495-650-25-20; +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

ООО Книга-Сервис:
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 ВИНТИ (ВИНТИ РАН),
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендуется публикация основ-
ных результатов диссертаций на соискание ученой степе-
ни доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,394
- публикует рукописи бесплатно

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, Republican 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)

Technical Secretary: N. V. Golubeva

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

Editorial Office address
25 Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031.
Tel./fax: +7-495-650-25-20; +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 corporate subscribers.

ISSN 1813-9779 (print);
ISSN 2411-7110 (online).
Circulation — 3000 copies.
Printed in printing house:
Ltd. «Advanced Solutions»
19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia
E-mail: om@aov.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal:

- It is indexed and abstracted in:
SCOPUS (Sinse 2015),
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



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 эксперта-
ми Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участни-
ков 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

Кириллова
Ольга В. Кириллова
Председатель РЭС / Russian CSAB,
президент АНРИ



А.Ю. Гаспарян
А.Ю. Гаспарян
Член РЭС / Russian CSAB



Scopus



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

📍 RANEP
Moscow, Russia

C. Holland

Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair



Kirillova

Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чумаченко А. Г., Мязин А. Е., Кузовлев А. Н.,
Гапонов А. М., Тутельян А. В., Пороховник Л. Н.,
Голубев А. М., Писарев В. М.
Аллельные варианты генов *NRF2*
и *TLR9* при критических состояниях

Акулинин В. А., Степанов С. С., Мыщик А. В.,
Степанов А. С., Разумовский В. С.
Тормозные интернейроны неокортекса человека
после клинической смерти

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Мороз В. В., Белобородова Н. В., Осипов А. А.,
Власенко А. В., Бедова А. Ю., Паутова А. К.
Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести
состояния и эффективности лечения больных
в реаниматологии

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Новицкая-Усенко Л. В., Царев А. В.
Кардиопротективный эффект реамберина
при ишемически-реперфузионном
повреждении миокарда

Хаджибаев А. М., Рахманов Р. О.,
Султанов П. К., Шарипова В. Х.
Диагностика и хирургическая тактика
при неотложных состояниях,
обусловленных травмой и заболеваниями
органов грудной полости

Мороз В. В., Ярема В. И., Мальных С. В.
Оптимизация лечения острого панкреатита,
осложненного алкогольным делирием

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Черныш А. М., Белобахов Д. С., Беляевская А. А.,
Закарян А. В., Куприянова М. С., Постников М. А.,
Сергеенко Е. В., Шогенов И. М.
Научный практикум для студентов
по специальности «Медицинская биофизика»

СОБЫТИЯ

Приглашение к участию в конференции
«Жизнеобеспечение при критических
состояниях»

О конференции «Проблема инфекции
при критических состояниях»

О научно-практической конференции
«Проблемы и перспективы развития
анестезиологии-реаниматологии
и клинической токсикологии»

ORIGINAL INVESTIGATIONS

8 Chumachenko A. G., Myazin A. E., Kuzovlev A. N.,
Gaponov A. M., Tutelyan A. V., Porokhovnik L. N.,
Golubev A. M., Pisarev V. M.
Allelic Variants of *NRF2* and *TLR9* Genes
in Critical Illness

24 Akulinin V. A., Stepanov S. S., Mytsik A. V.,
Stepanov A. S., Rasumovsky V. S.
Inhibitory Interneurons of the Human Neocortex
after Clinical Death

LABORATORY MARKERS
OF CRITICAL STATES

37 Moroz V. V., Beloborodova N. V., Osipov A. A.,
Vlasenko A. V., Bedova A. Yu., Pautova A. K.
Phenylcarboxylic Acids in the Assessment
of the Severity of Patient Condition
and the Efficiency of Intensive Treatment
in Critical Care Medicine

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

49 Nowicka-Usenko L. V., Tsarev Cardioprotective A. V.
Effect of Reamberin in Ischemic —
Reperfusion Injury

57 Khadjibaev A. M., Rakhmanov R. O.,
Sultanov P. K., Sharipova V. Kh.
Diagnosis and Treatment
of Chest Injury and Emergency
Diseases of Chest Organs

68 Moroz V. V., Yarema V. I., Malykhin S. V.
Therapy Optimization for Acute Pancreatitis
Complicated by Delirium Tremens

PROFESSIONAL EDUCATION

79 Chernysh A. M., Belopakhov D. S., Belyaevskaya A. A.,
Zakaryan A. V., Kupriyanova M. S., Postnikov M. A.,
Sergeenko E. V., Shogenov I. M.
Scientific Practicum for Students
of the Specialty «Medical Biophysics»

EVENTS

89 Invitation to Participate in the Conference
«Life Support in Critical States»(in Rus)

92 On the Conference «The Problem of Infections
in Critical States»(in Rus)

95 On the Scientific-and-Practical Conference
«Problems and Prospects of Anesthesiology
and Critical Care Medicine and Clinical
Toxicology»(in Rus)

АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ *NRF2* И *TLR9* ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А. Г. Чумаченко^{1,3}, А. Е. Мязин^{1,2}, А. Н. Кузовлев¹, А. М. Гапонов^{1,2},
А. В. Тутельян^{2,3,4}, Л. Н. Пороховник⁵, А. М. Голубев¹, В. М. Писарев^{1,2,3}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, 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 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Медико-генетический научный центр,
Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Allelic Variants of *NRF2* and *TLR9* Genes in Critical Illness

A. G. Chumachenko^{1,3}, A. E. Myazin^{1,2}, A. N. Kuzovlev¹, A. M. Gaponov^{1,2,3},
A. V. Tutelyan^{2,3,4}, L. N. Porokhovnik⁵, A. M. Golubev¹, V. M. Pisarev^{1,2,3}

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 Healthcare 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 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia,
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

⁵ Medical Genetics Research Center,
1, Moskvorechye Str., Moscow 115478, Russia

Цель исследования. Выявить связь аллельных вариантов сайтов однонуклеотидного полиморфизма генов *NRF2* (rs6726395, 177238501A>G) и *TLR9* (rs352162, 52218953T>C) — изолированно и в комплексе — с особенностями течения критических состояний при инфекции легких.

Материалы и методы. Аллель-специфически генотипирована ДНК от 86 больных, перенесших хирургическое вмешательство, и онкологических больных.

Результаты. Обнаружено, что у больных генотипа *NRF2* 177238501A>G GG с септическим шоком повышена летальность и более высокие баллы по шкале APACHE II, чаще развивался отек легких, резистентный к лечению. У больных с комбинацией генотипов *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC реже развивался септический шок и нозокомиальная пневмония.

Заключение. Комбинация аллеля *NRF2* 177238501A>G в гомозиготном состоянии (GG) является неблагоприятной для течения и исхода критических состояний только в сочетании с аллелями *TLR9* 52218953T>C СТ или *TLR9* 52218953T>C ТТ у больных с септическим шоком. При этом комбинация аллелей *TLR9* 52218953T>C CC с «неблагоприятными» *NRF2* 177238501A>G GG защищает от развития септического шока и нозокомиальной пневмонии.

Ключевые слова: SNP; полиморфизм генов *NRF2*; транскрипционный фактор *NRF2*; толл-подобный рецептор *TLR9*; септический шок; нозокомиальная пневмония

Адрес для корреспонденции:

Владимир Писарев
E-mail: vpisarev@gmail.com

Correspondence to:

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

Aim of the study. To elucidate the association of allelic variants of single nucleotide polymorphism in *NRF2* (rs6726395, 177238501A>G) and *TLR9* (rs352162, 52218953T>C) genes, each gene separately and in their combination, with peculiarities of the course of critical conditions during lung infection.

Materials and methods. DNA from 86 post-operative patients and oncologic patients was genotyped in an allele-specific fashion using tetra-primer polymerase chain reaction followed by gel electrophoresis analysis of products.

Results. It has been found that septic shock patients with *NRF2* 177238501A>G GG genotype had increased mortality and higher APACHE II score and developed non-responsive edema more frequently. Patients with *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC genotype combination developed septic shock and nosocomial pneumonia more rarely.

Conclusion. The homozygous *NRF2* 177238501A>G (GG) allele combination is unfavorable for the course and outcome of critical conditions only in combination with *TLR9* 52218953T>C CT or *TLR9* 52218953T>C TT alleles in septic shock patients. At the same time, the combination of *TLR9* 52218953T>C CC alleles in the same patients with 'unfavorable' *NRF2* 177238501A>G GG protects against development of septic shock and nosocomial pneumonia.

Key words: SNP; gene polymorphism *NRF2*; *NRF2* transcription factor; toll-like receptor *TLR9*; septic shock; nosocomial pneumonia

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-8-23

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphisms) — одновременное существование в популяции нескольких аллельных вариантов гена, отличающихся только одним нуклеотидом. Исследование SNP широко распространено в качестве молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе к заболеваниям легких, например к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [1]. В подобных исследованиях в качестве маркеров исследовались такие гены, как *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL13*, *CYP1A1*, *AhR*, *ABCB1*, *SOD2*, *GCLC*, *CAT*, *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGFα*, *MTHFR*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1* [2–7]. Исход критических состояний, сопровождающихся мультиорганной недостаточностью, зависит от цитопротекции. *NRF2* и *TLR9* участвуют в цитопротекции [8, 9]. Исходя из данных соображений, мы изучили ассоциацию SNP генов *TLR9* и *NRF2* с течением и исходом критических состояний.

Толл-подобные рецепторы — это белки, распознающие консервативные паттерны микробных структур. Один из них, толл-подобный рецептор 9 (*TLR9*) — цитоплазматический белок, обеспечивающий функционирование врожденного иммунитета. Распознавая GC-обогащенные участки ДНК, *TLR9* запускает сигнальные пути, приводящие к продукции сигнального белка Stat3, провоспалительных цитокинов, таких, как интерфероны, ФНОα (фактор некроза опухоли альфа) и интерлейкины: IL-12, IL-1β, IL-6 и др. Один из вариантов SNP rs352162 (52218953T>C) гена *TLR9*, а именно *TLR9* 52218953T>C CC, ассоциирован с увеличенной продукцией лейкоцитами провоспалительного цитокина ФНОα в ответ на GC-богатую бактериальную ДНК. Имеются

Introduction

Single nucleotide polymorphisms (SNP) is a concurrent presence of several allelic variants of a gene in the population, which differ in one nucleotide only. The SNP examination is widely spread as a tool to obtain molecular genetic markers of susceptibility to various diseases including pulmonary diseases, for example, acute respiratory distress syndrome (ARDS) [1]. As markers, those studies used to involve such genes as *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL13*, *CYP1A1*, *AhR*, *ABCB1*, *SOD2*, *GCLC*, *CAT*, *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *NOS3*, *VEGFα*, *MTHFR*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1* [2–7]. The outcome of critical conditions accompanied with multi-organ failure (MOF) depends on cytoprotection. *NRF2* and *TLR9* are involved in cytoprotection [8, 9]. Based on these considerations, we have studied the association of SNPs in *TLR9* and *NRF2* genes with the course and outcome of critical illness.

Toll-like receptors *TLR9* are proteins recognizing conservative patterns of microbial structures. One of them, toll-like receptor 9 (*TLR9*) is a cytoplasmic protein supporting innate immunity functioning. By recognizing GC-enriched DNA elements, *TLR9* triggers signal paths resulting in production of a signaling protein Stat3, proinflammatory cytokines such as interferons, TNF (tumor necrosis factor) and interleukins: IL-12, IL-1β, IL-6 etc. One of SNP variants rs352162 of *TLR9* gene, namely, *TLR9* (52218953T>C) CC is associated with increased production of pro-inflammatory cytokine TNF in response to GC-rich bacterial DNA. There are limited set of data evidencing that patients who are carriers of the polymorphic variant of *TLR9* gene (rs352162) in homozygous state (CC) display MOF most frequently [10].

Transcription factor *NRF2* (NFE2L2, erythroid-derived factor 2-like nuclear factor 2) is

данные о том, что у больных — носителей полиморфного варианта гена *TLR9* (rs352162) в гомозиготном состоянии (CC) чаще выявляется полиорганная недостаточность (ПОН) [10].

Транскрипционный фактор *NRF2* (NFE2L2, erythroid-derived 2-like 2) участвует в цитопротекции и вызывает экспрессию антиокислительных белков. *NRF2*-зависимый ответ является ключевым защитным механизмом против окислительного стресса [9]. Обнаружено, что у детей с септическим шоком и здоровых детей по-разному экспрессируются гены, активность которых зависит от *NRF2* [9]. Генетические варианты *NRF2* предлагались в качестве кандидатного маркера в патогенезе таких заболеваний, как астма, ОРДС, эмфизема [11]. Показано, что полиморфный вариант *NRF2* (rs6726395, 177238501A>G) GG: 1) ассоциирован с большей продолжительностью жизни при холангиокарциноме [12], 2) связан с достоверно большим объемом форсированного выдоха за одну секунду по сравнению с больными генотипа AA [13], 3) коррелирует с уменьшением риска влажной формы возрастной дегенерации сетчатки [14]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что *NRF2* 177238501A>G GG, вероятно, ассоциирован с повышенной цитопротективной функцией. Поскольку в развитии сепсиса играет роль окислительный стресс, мы предположили, что именно данный полиморфизм ассоциирован с течением и исходом критических состояний.

При сепсисе исследовался только полиморфизм другого сайта — *NRF2*-617 C/A [15], сайт *NRF2* rs6726395 был исследован лишь при респираторных инфекциях [16], при ХОБЛ, кардиоваскулярных болезнях [17]. Поскольку однонуклеотидный полиморфизм *NRF2* rs6726395 не исследовался при сепсисе, мы предположили, что изучение ассоциации полиморфных вариантов SNP rs6726395 и сепсиса у больных с критическими состояниями позволит выявить новые закономерности течения и исхода критических состояний.

Материал и методы

Была исследована группа больных ($n=86$) в возрасте от 27 до 83 лет, средний возраст — 53,2 года, перенесших хирургическое вмешательство и с развившимся бактериологически доказанным инфекционным процессом в легких (табл. 1). Внутри группы выделяли подгруппы больных, исходя из наличия ОРДС, септического шока, а также сочетания ОРДС и шока. Септический шок оценивали согласно критериям Surviving Sepsis Campaign [18, 19]. Развитие и тяжесть ОРДС оценивали в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского [20–24].

Больных, устойчивых к лечению отека легких характеризовали по динамике индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) в течение недели:

involved in cytoprotection and induces the expression of anti-oxidative proteins. The *NRF2*-dependent response represents the key defense mechanism against oxidative stress [9]. It was established that the *NRF2*-driven genes are expressed differently in children with septic shock and healthy children [9]. Genetic variants of *NRF2* were suggested as candidate markers in the pathogenesis of such diseases as asthma, ARDS, emphysema [11]. It has been shown that polymorphic variant of *NRF2* (rs6726395, 177238501A>G) GG is: (1) associated with a longer lifespan in cholangiocarcinoma patients [12], (2) connected with a reliably larger forced expiration volume per one second (FEV1) compared to patients with genotype AA [13], and (3) correlates with a lower risk of the wet form of age-related macular degeneration [14]. The published data evidence that *NRF2* 177238501A>G GG presumably associates with a higher cytoprotective function. Since oxidative stress contributes to sepsis development, we have supposed that exactly this polymorphism associates with the course and outcome of critical illness.

In respect of sepsis, the polymorphism of a different site, *NRF2* -617 C/A, was studied [15], whereas *NRF2* rs6726395 site was investigated only in respiratory infections [16], COPD, and cardiovascular diseases [17]. Since single nucleotide polymorphism of *NRF2* rs6726395 was not studied in patients with sepsis, we assumed that investigation of the association of SNP polymorphic variants of rs6726395 and sepsis in critically ill patients would define new regularities in the course and outcome of critical illness.

Materials and Methods

The study included a group of patients ($n=86$) aged from 27 to 83 years with a mean age of 53.2 years, who had been exposed to surgical interference and developed a bacteriologically proven pulmonary infection (Table 1). The group was split into sub-groups of patients depending on presence of ARDS, septic shock, and a combination of ARDS and shock. Septic shock was evaluated according to the Surviving Sepsis Campaign criteria [18, 19]. ARDS development and severity was assessed according to the guidelines developed in the V.A. Negovsky Institute of General Reanimatology [20–24].

Patients unresponsive to pulmonary edema treatment were characterized based on the dynamics of extravascular lung water index (EVLWI) during a week:

1. Negative dynamics: EVLWI increase by more than 2 ml/kg within 7 days in spite of delivered treatment;
2. Without significant dynamics: no EVLWI decrease to the normal level (less than 10 ml/kg) within 7 days in spite of delivered treatment;
3. Without significant dynamics — in the group of the most severe pulmonary edema. No EVLWI decrease by 2 ml/kg and over at initial level of 10 ml/kg and over within 7 days in spite of delivered treatment [25, 26].

Patients classified under one of the three above-listed categories were considered unresponsive to treatment.

Таблица 1. Характеристика нозологической структуры генотипированных больных.
Table 1. Nosologic structure of genotyped patients.

Diagnosis or Complication	Number of patients with different genotypes			
	<i>NRF2</i> rs6726395, n (%)		<i>TLR9</i> rs352162, n (%)	
	GG	AG, AA	CC	CT, TT
Pancreonecrosis	5 (38.5)	8 (61.5)	4 (30.8)	9 (69.2)
Peritonitis	6 (42.9)	8 (57.1)	5 (35.7)	9 (54.3)
Pleural empyema	1 (25)	3 (75)	1 (25)	3 (75)
Community-acquired pneumonia	3 (50)	3 (50)	0	6 (100)
Malignant neoplasms, including:	9 (30)	21 (70)	11 (36.7)	19 (63.3)
Intestine cancer	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50)	3 (50)
Stomach cancer	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)
Biliary tract cancer	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)
Esophageal cancer	1 (14.3)	6 (85.7)	2 (28.6)	5 (71.4)
Bladder cancer	3 (60)	2 (40)	2 (40)	3 (60)
Prostate cancer	0	2 (100)	1 (50)	1 (50)
Lung cancer	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (100)
Liver cancer	0	1 (100)	0	1 (100)
Purulent complication of wound	1 (100)	0	0	1 (100)
Appendicitis	0	2 (100)	0	2 (100)
Abscesses	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)
Mediastinitis	1 (20)	4 (80)	3 (60)	2 (40)
Hemorrhage	1 (100)	0	1 (100)	0
Phlegmon	1 (100)	0	1 (100)	0
Mitral valve prolapse	1 (100)	0	0	1 (100)
Pyelonephritis	1 (100)	0	1 (100)	0
Adhesive obstruction	0	1 (100)	1 (100)	0

Примечание. Diagnosis or Complication — диагноз или осложнение; pancreonecrosis — панкреонекроз; peritonitis — перитонит; pleural empyema — эмпиема плевры; community-acquired pneumonia — внебольничная пневмония; malignant neoplasms, including — злокачественные новообразования, в том числе; intestine cancer — рак кишечника; stomach cancer — рак желудка; biliary tract cancer — рак желчных протоков; esophageal cancer — рак пищевода; bladder cancer — рак мочевого пузыря; prostate cancer — рак простаты; lung cancer — рак легкого; liver cancer — рак печени; purulent complication of wound — гнойное осложнение раны; appendicitis — аппендицит; abscesses — абсцессы; mediastinitis — медиастинит; hemorrhage — кровотечение; phlegmon — флегмона; mitral valve prolapse — пролапс митрального клапана; pyelonephritis — пиелонефрит; adhesive obstruction — спаечная непроходимость; number of patients — число больных (также для табл. 2); with different genotypes — с различными генотипами.

1. Отрицательная динамика: увеличение значения ИВСВЛ более чем на 2 мл/кг за 7 дней, несмотря на проводимое лечение;

2. Без существенной динамики: отсутствие снижения ИВСВЛ до нормального уровня (менее 10 мл/кг) в течение 7 дней, несмотря на проводимое лечение;

3. Без существенной динамики — в группе наиболее выраженного отека легких. Отсутствие снижения ИВСВЛ на 2 мл/кг и более при начальном уровне 10 мл/кг и более за 7 дней, несмотря на проводимое лечение [25, 26]. Резистентными к лечению 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 и т.д.) согласно рекомендуемым критериям [25, 27, 28].

ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции (ООО «Лаборатория Изоген»). Информация о полиморфизме и распределении частот генотипов в европеоидной популяции SNP *NRF2* rs6726395 и *TLR9* rs352162 взята из публично доступной базы данных сайта NCBI [29]. На основании данных были синтезированы праймеры для *NRF2* rs6726395:

1. Прямой внешний (F_1) —
5'-TGCAACTGAAGCAATTTAGG-3',

The severity of patients' conditions, the degree of pulmonary lesion, development of nosocomial pneumonia, inflammatory processes were evaluated according to appropriate scales (APACHE II, Murray, CPIS etc.) according to the recommended criteria [25, 27, 28].

DNA for genotyping was isolated from whole blood with the aid of Diatom DNA Prep 200 sets according to manufacturer's protocol (Laboratory Izogen LLC). Data on polymorphism and distribution of genotype frequencies in the Caucasian population for SNP *NRF2* rs6726395 and *TLR9* rs352162 was taken from the public database of NCBI website [29]. On the basis of data, the following primers for *NRF2* rs6726395 were synthesized:

1. Forward external (F_1) —
5'-TGCAACTGAAGCAATTTAGG-3',
2. Reverse external (R_1) —
5'-CTCATTATTATCCATTGGCCTG-3',
3. Forward internal (F_2) —
5'-ATTATTCATCCTACCCAAGCA-3',
4. Reverse internal (R_2) —
5'-TTGATCCACTAACATCTGTAC-3'.

For *TLR9* rs352162:

1. Forward external (F_1) —
5'-CTGAGATAGTGGTGCGCGGCT-3',
2. Reverse external (R_1) —
5'-CCACTGTTGAGTGGCTCTGA-3',
3. Forward internal (F_2) —
5'-GAAGGTCCACCAGGAAGTCTGCT-3',

2. Обратный внешний (R_1) —
5'-СТСАТТАТТАТССАТТGGCCTG-3',
3. Прямой внутренний (F_2) —
5'-АТТАТССАТССТАСССАAGCA-3',
4. Обратный внутренний (R_2) —
5'-ТТГАТССАСТААСАТСТGTAC-3'.

Для *TLR9* rs352162:

1. Прямой внешний (F_1) —
5'-СТГАГАТАГТGGTGC GCGGCT-3',
2. Обратный внешний (R_1) —
5'-ССАСТГТТГАТGGCTCTGA-3',
3. Прямой внутренний (F_2) —
5'-GAAGGTCCACCAGGAAGTCT-3',
4. Обратный внутренний (R_2) —
5'-АТТGCCAGGCCACCCCTCCG-3'

Генотипирование ДНК проводили с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [30]. Принцип метода следующий: две пары праймеров в одной пробирке одновременно амплифицируют оба аллеля — мутантный и нормальный, а также контрольный фрагмент ДНК [31–35]. Одна пара праймеров (прямой внутренний и обратный внешний) амплифицировала один аллель, тогда как вторая пара праймеров (внешний прямой и внутренний обратный) — другой. Прямой внешний и обратный внешний праймеры амплифицировали контрольный фрагмент ДНК.

Аллель-специфичные ампликоны имели разные длины и определялись с помощью гель-электрофореза. Аллель-специфическую ПЦР проводили в программируемом термостате GenAmp 9700 (Applied Biosystems, США). Использовали следующие режимы постановки ПЦР: для *NRF2* rs6726395: Тд — 95°C, 30 с, То — 61,4°C, 30 с, Тэ — 72°C, 30с (32 цикла), Тэ — 72°C с последующей пролонгацией при 72°C в течении 7 минут; для *TLR9* rs352162: Тд — 95°C, 30 с, То — 64,2°C, 30 с, Тэ — 72°C, 30с (32 цикла), Тэ — 72°C с последующей пролонгацией при 72°C в течении 7 минут.

Продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с последующей визуализацией результатов в проходящем УФ-свете (рис. 1). Распределение частот аллелей на соответствие закону Харди-Вайнберга проверяли с помощью теста χ^2 . В исследовании сравнивали частоты гомозигот с остальными генотипами в группах больных. Степень ассоциации генотипов и заболеваний характеризовали с помощью показателя соотношения шансов (OR, odds ratio и 95-процентные доверительные интервалы). Статистическую обработку осуществляли при помощи программы InStat GraphPad (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA): для пропорций применяли точный метод Фишера (ТМФ), для количественных показателей (в зависимости от характера распределения показателей) — критерий Манна-Уитни или критерий t Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределения частот в выборке больных по SNP *NRF2* rs6726395 составили: AA — 10,5%, AG — 51,2%, GG — 38,3% (N=86), что соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,035$, $p=0,309$) (рис. 2, а). Распределения частот в группе больных по SNP *TLR9* rs352162 составили: CC —

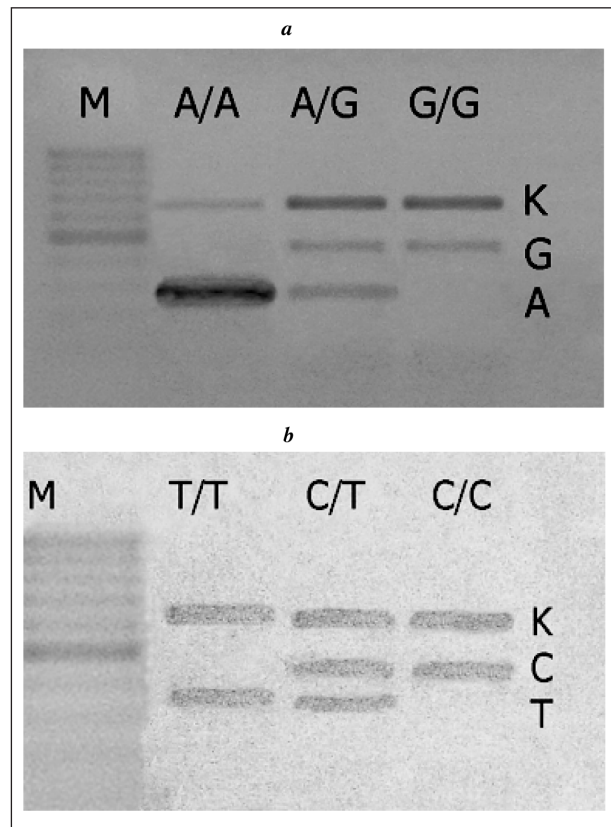


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации.

Fig. 1. Electrophoregram of amplification products.

Note. a — *NRF2* rs6726395. K — amplification control, 401 bps, G — allele G, 275 bps, A — allele A, 168 bps. b — *TLR9* rs352162. K — amplification control, 360 bps, C — allele C, 232 bps, T — allele T, 168 bps.

Примечание. a — *NRF2* rs6726395. K — контроль амплификации, 401 п.н., G — аллель G, 275 п.н., A — аллель A, 168 п.н. b — *TLR9* rs352162. K — контроль амплификации, 360 п.н., C — аллель C, 232 п.н., T — аллель T, 168 п.н.

4. Reverse internal (R_2) —
5'-АТТGCCAGGCCACCCCTCCG-3'

DNA genotyping was conducted using tetraprimer polymerase chain reaction (PCR) [30]. The principle of the technique is as follows: two pairs of primers in one test tube concurrently amplify both alleles, the mutant one and the normal one, as well as control DNA fragment [31–35]. One pair of primers (forward internal and reverse external) amplified one allele, the second pair of primers (forward external and reverse internal) amplified the another allele. Forward external and reverse external primers amplified control DNA fragment.

Allele-specific amplicons were of different lengths and were identified using gel electrophoresis. Allele-specific PCR was performed using the programmable thermostat GenAmp 9700 (Applied Biosystems, USA). The following PCR setting modes were employed: for *NRF2* rs6726395: Тд — 95°C, 30 sec, То — 61.4°C, 30 sec, Те — 72°C, 30 sec (32 cycles), Те — 72°C followed with extension at 72°C for 7 minutes; for *TLR9* rs352162: Тд — 95°C, 30 sec, То — 64.2°C, 30 sec, Те — 72°C, 30 sec (32 cycles), Те — 72°C followed with an extension at 72°C for 7 minutes.

The amplification products were separated using electrophoresis in 2% agarose gel with subsequent UV trans-

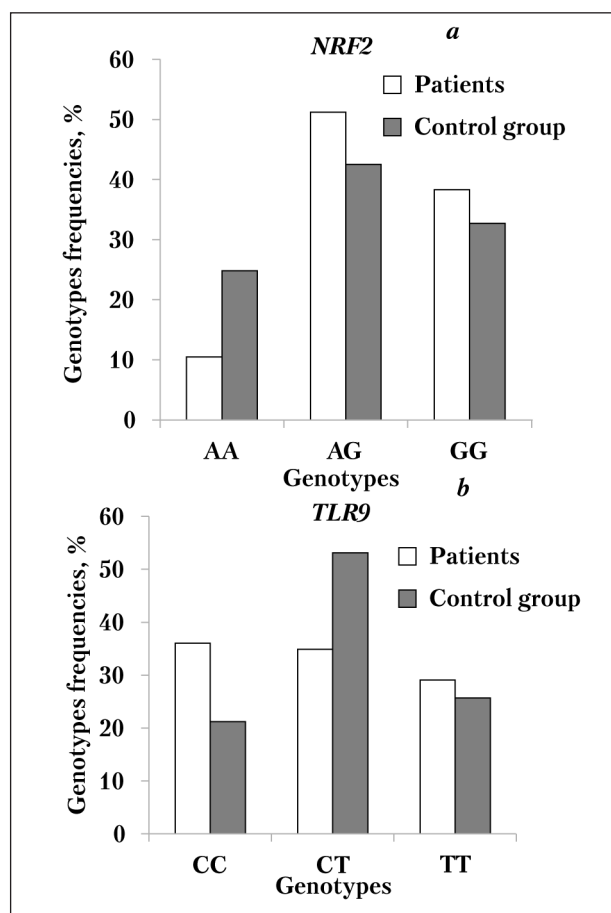


Рис. 2. Распределение больных по частотам генотипов по сравнению с данными популяционных исследований частот встречаемости (группа сравнения).

Fig. 2. Patient distribution by genotype frequencies versus population-based studies of frequencies occurrence (the control group).

Note. *a* – NRF2 rs6726395. Comparison versus the Caucasian population data (control): AA – $P=0.009$, AG – $P=0.211$, GG – $P=0.422$. *b* – TLR9 rs352162. Comparison versus the Caucasian population data (control): CC – $P=0.011$, CT – $P=0.006$, TT – $P=0.642$. The control group included the data from publicly available data from studies in the Caucasian population (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

Примечание. *a* – NRF2 rs6726395. Сравнение с данными по европеоидной популяции: AA – $P=0,009$, AG – $P=0,211$, GG – $P=0,422$. *b* – TLR9 rs352162. Сравнение с данными по европеоидной популяции: CC – $P=0,011$, CT – $P=0,006$, TT – $P=0,642$. Группа сравнения – данные публично доступных исследований в европеоидной популяции (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>). Patients – больные (также для рис. 4, табл. 4); control group – группа сравнения; genotypes – генотипы; frequencies – частоты (также для рис. 3, 5, 6; табл. 2, 4).

36,1%, CT – 34,9%, TT – 29,1% ($n=86$), что не соответствует закону Харди-Вайнберга ($p=0,006$) (рис. 2, *b*). Причины данного расхождения неизвестны, по-видимому, эффект связан с селективностью выборки. Полученные данные несколько отличаются от группы сравнения (рис. 2, *b*), что, возможно, является результатом относительно небольшого размера выборки.

mittive imaging of the results (Fig. 1). Distribution of alleles frequencies for compliance with Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by χ^2 test. The study compared the frequencies of homozygotes versus other genotypes in patient groups. The degree of association between genotypes and diseases was characterized using the odds ratio (OR) and 95-percent confidence intervals. Statistic processing was performed using InStat GraphPad (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA): for binary values, the Fisher's exact test (FET) was employed; for quantitative values, Mann-Whitney test or Student's *t*-test were employed depending on distribution of variables. Differences between groups (subgroups) were considered significant at $P<0.05$.

Results and Discussion

Frequencies distributions of SNP NRF2 rs6726395 in patients were: AA – 10.5%, AG – 51.2%, GG – 38.3% ($n=86$), which corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=1.035$, $P=0.309$) (Fig. 2, *a*). Frequencies distributions of SNP TLR9 rs352162 in patients were: CC – 36,1%, CT – 34,9%, TT – 29,1% ($n=86$), which did not correspond to the Hardy-Weinberg equilibrium ($P=0.006$) (Fig. 2, *b*). The reasons for this disagreement are unknown; the effect seems to be related to sample selectivity. The data obtained somewhat differ from the comparison group (Fig. 2, *b*), which might result from the relatively small sample size.

About a half of all patients ($n=41$) were patients with septic shock. From the 11 patients with septic shock among carriers of allele NRF2 GG (rs6726395), 10 died and only one survived. For the other 30 patients with septic shock the figures are 11 and 19, respectively. The data on Fig 3 demonstrate significantly higher mortality rate in septic shock patients with genotype NRF2 177238501A>G GG compared to septic shock patients with genotypes NRF2 177238501A>G AA, AG (OR=17,21, $P<0.004$, FET). Specificity was 0.950 (0.751–0.999), sensitivity was 0.476 (0.257–0.702), positive predictive value (PPV) 0.909 (Fig. 3).

Groups of patients were identified, who responded to treatment differently (see Materials and Methods). The patients relatively unresponsive to the treatment during the first week of treatment accounted for less than a half of the group (Table 2).

In the general group of patients, no reliable difference based on EVLWI values between different patients with different genotypes of NRF2 was found (Fig. 4, *a*). However, in patients of NRF2 177238501A>G GG genotype, EVLWI values were reliably increased on day 7 of treatment compared to the first day of treatment. The same regularity was discovered among patients with genotype NRF2 177238501A>G GG and septic shock. Patients without septic shock tended to have higher EVLWI values (Fig. 4, *b*).

The data demonstrate that it is NRF2 177238501A>G GG genetic variant that is associat-

Original Observation

Таблица 2. Сравнение числа больных различных генотипов *NRF2* rs6726395 по критерию чувствительности к лечению.

Table 2. Comparison of the Number of Patients of Different Genotypes of *NRF2* rs6726395 Based on Responsiveness to Treatment.

Genotypes	Number of Patients, n (%)			
	All		Septic Shock	
	Responsive	Unresponsive	Responsive	Unresponsive
<i>NRF2</i> 177238501A>G GG	15 (45,5)	18 (54,5)	1 (9,1)	10 (90,9)
<i>NRF2</i> 177238501A>G AG, AA	34 (64,2)	19 (35,8)	19 (63,3)	11 (36,7)
P (PFM)	>0.05		0.0036	
OR	17.273			

Примечание. All — все; septic shock — септический шок (также для рис. 4, 5; табл. 3, 4); responsive — чувствительные к лечению; unresponsive — резистентные к лечению.

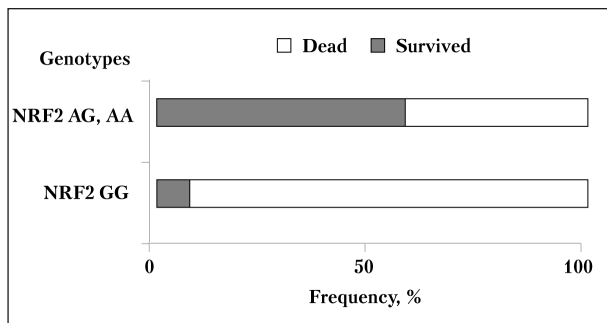


Рис. 3. Выживаемость при септическом шоке у больных с различными генотипами *NRF2* rs6726395 (OR=17,21, $P=0,004$, $n=41$).

Fig. 3. Septic shock survivability in patients having different genotypes *NRF2* rs6726395 (OR=17.21, $P=0.004$, $n=41$).

Примечание. Survived — выжившие; dead — умершие.

Около половины всех больных ($n=41$) составляли больные с септическим шоком. Среди 11 больных с септическим шоком из носителей аллеля *NRF2* GG (rs6726395) умерли 10, выжил только один больной. Среди остальных 30 больных с септическим шоком — 11 и 19 соответственно. Полученные данные указывают на существенное увеличение летальности среди больных с септическим шоком генотипа *NRF2* 177238501A>G GG по сравнению с больными с шоком генотипов *NRF2* 177238501A>G AA, AG (OR=17,21, $p<0,004$, ТМФ). При этом специфичность составила 0,950 (0,751–0,999), чувствительность — 0,476 (0,257–0,702), положительное прогностическое значение (PPV, Positive Predictive Value) — 0,909 (рис. 3).

Были выделены группы больных, по-разному реагирующих на лечение (см. Материалы и методы). Резистентные к лечению больные составляли меньше половины из всей выборки (табл. 2).

В общей группе больных достоверных отличий по показателю ИВСВЛ между разными больными с различными генотипами *NRF2* 177238501A>G обнаружено не было (рис. 4, a). Однако, у больных с генотипом *NRF2* 177238501A>G GG показатели ИВСВЛ досто-

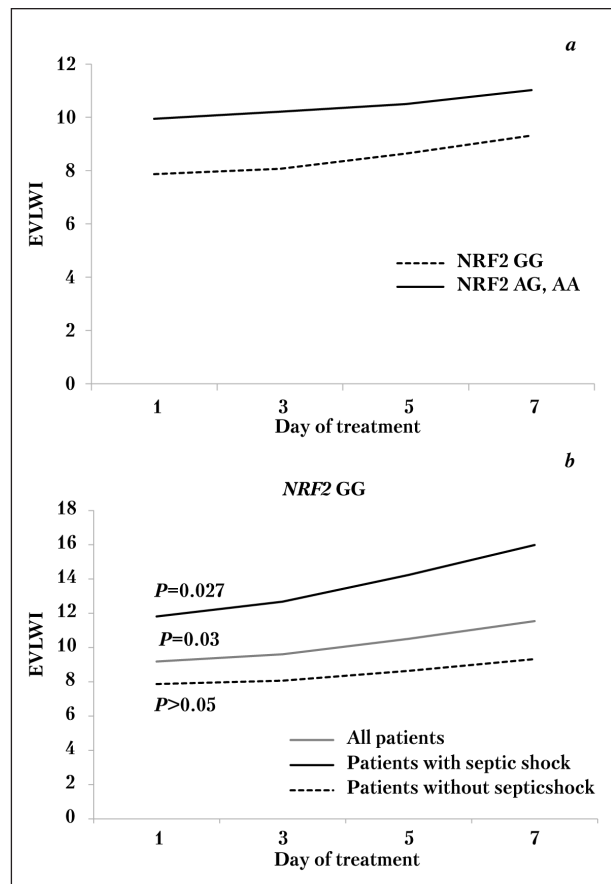


Рис. 4. Динамика изменения ИВСВЛ у больных на 1–7 дни лечения.

Fig. 4. EVLWI dynamics in patients on days 1–7 of treatment. Note. a — Patients with different genotypes *NRF2*; b — Patients with genotype *NRF2* 177238501A>G GG

Примечание. a — Больные с различными генотипами *NRF2*; b — больные с генотипом *NRF2* 177238501A>G GG. EVLWI — ИВСВЛ; day of treatment — сутки лечения; with/without — с/без (также для табл. 3, 4).

ed with development of unresponsive edema, i.e. that group of patients is prone to unfavorable course of septic shock despite the intensive care.

Comparison of two groups of patients (*NRF2* 177238501A>G GG-positive versus *NRF2* 177238501A>G GG-negative) found no difference in

Таблица 3. Средние значения по шкале APACHE II у больных с различными генотипами *NRF2* ($\pm$ стандартное отклонение).**Table 3. Mean APACHE II Values in Patients with Different *NRF2* Genotypes ($\pm$ standard deviation).**

APACHE II Values in patients groups					
all		with septic shock		without septic shock	
<i>NRF2</i> 177238501 A>G GG	<i>NRF2</i> 177238501 A>G AG, AA	<i>NRF2</i> 177238501 A>G GG	<i>NRF2</i> 177238501 A>G AG, AA	<i>NRF2</i> 177238501 A>G GG	<i>NRF2</i> 177238501 A>G AG, AA
15,57 $\pm$ 0,91	14,79 $\pm$ 0,53	17,64 $\pm$ 1,52	14,57 $\pm$ 0,72	14,54 $\pm$ 0,95	15,09 $\pm$ 0,87
$P>0.05$, $n=86$		$P=0.027$ (t-test), $n=41$		$P>0.05$, $n=45$	

Note. Mean APACHE II scores and mean errors are shown.

Примечание. Values in patients groups — значения в группах больных. Представлены средние значения баллов по шкале APACHE II с ошибкой среднего.

Таблица 4. Распределение частот генотипов *NRF2* 177238501A>G среди больных с нозокомиальной пневмонией и без развившейся нозокомиальной пневмонии.**Table 4. Distribution of *NRF2* 177238501A>G Genotypes among Patients Who Developed Nosocomial Pneumonia and Who Did Not Develop Nosocomial Pneumonia.**

Genotypes	Patients	
	With Nosocomial Pneumonia	Without Nosocomial Pneumonia
<i>NRF2</i> 177238501A>G GG, (%)	16 (48.48)	17 (51.52)
<i>NRF2</i> 177238501A>G AG, AA, (%)	31 (58.49)	22 (41.51)

Note. $P=1.000$ (FET).

Примечание. $P=1,000$ (ТМФ). Nosocomial Pneumonia — нозокомиальная пневмония (также для рис. 6).

верно повышались на 7-й день лечения по сравнению с первым днем лечения. Эта закономерность наиболее была выражена у больных с септическим шоком. У больных без септического шока обнаружена тенденция к повышению уровня ИВСВЛ (рис. 4, b).

Полученные данные указывают на то, что именно наличие генотипа *NRF2* 177238501A>G GG у больных ассоциировано с развитием отека легких, резистентного к лечению, т. е. данная группа больных характеризуется предрасположенностью к неблагоприятному течению септического шока несмотря на предпринятое интенсивное лечение.

При сравнении двух групп больных (*NRF2* 177238501A>G GG-положительных и *NRF2* 177238501A>G GG-отрицательных) различий по шкале APACHE II не было выявлено. Однако, среди больных с септическим шоком у носителей генотипа *NRF2* 177238501A>G GG отмечены более высокие значения по шкале APACHE II ($p=0,027$) (табл. 3). Тенденция к повышению значений по шкале APACHE II у носителей генотипа *NRF2* 177238501A>G GG наблюдалась в группе всех больных, тогда как в группе больных без септического шока тенденция была обратная.

Таким образом, повышенная летальность больных с септическим шоком генотипа *NRF2* 177238501A>G GG может быть обусловлена большей степенью тяжести клинических проявлений по шкале APACHE.

Частоты генотипов *NRF2* 177238501A>G (GG, GA, AA) у больных с развившейся нозоко-

APACHE II values. However, in a subgroup of patients with septic shock higher APACHE II values were noted in patients with *NRF2* 177238501A>G GG genotype ($P=0.027$, Table 3). The trend to exhibit higher APACHE II values in *NRF2* 177238501A>G GG genotype patients was observed in the group of all patients, however, in a subgroup of patients without septic shock there was an opposite trend.

Therefore, increased mortality of patients with septic shock who have *NRF2* 177238501A>G GG genotype may be caused by higher severity of clinical manifestations according to APACHE.

The frequencies of *NRF2* 177238501A>G (GG, GA, AA) genotypes in patients with developed nosocomial pneumonia and without pneumonia did not differ (Table 4).

Thereby, the association between the allele G (177238501A>G) of *NRF2* locus in homozygous state and unfavorable course and outcome was a feature of patients with septic shock rather than nosocomial pneumonia.

The analysis of combinations of the alleles of *TLR9* 52218953T>C and *NRF2* 177238501A>G loci in critically ill patients showed that among 12 patients who were simultaneously homozygous both in *NRF2* 177238501A>G (GG) and *TLR9* 52218953T>C (CC), the only one patient developed septic shock (Fig. 5).

However, in patients with no combination of alleles, almost half of patients had developed septic shock ($P=0.004$ with a Bonferroni correction because of a two-locus model).

Original Observation

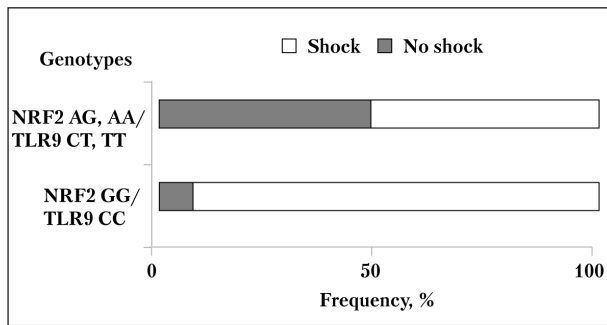


Рис. 5. Развитие септического шока у больных с различными генотипами *NRF2* 177238501A>G и *TLR9* 52218953T>C.

Fig. 5. Development of septic shock in patients with different genotypes of *NRF2* 177238501A>G and *TLR9* 52218953T>C.

Note. $P=0.004$ with a Bonferroni correction because of a two-locus model.

Примечание. $p=0,004$, с учетом поправки Bonferroni на использование двух локусов. No — нет (таже для рис. 6).

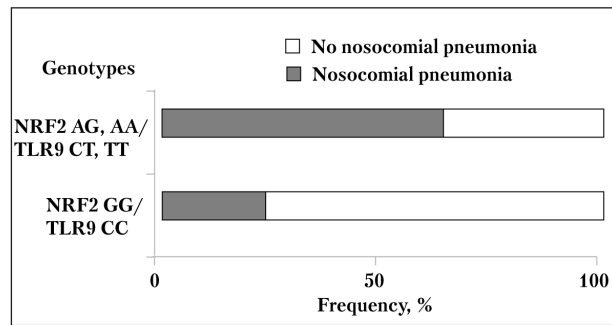


Рис. 6. Заболеваемость нозокомиальной пневмонией у больных с различными генотипами *NRF2* 177238501A>G и *TLR9* 52218953T>C.

Fig. 6. Occurrence of nosocomial pneumonia in patients with different genotypes in *NRF2* 177238501A>G and *TLR9* 52218953T>C loci.

миальной пневмонией и без пневмонии не различались (табл. 4).

Таким образом, только для групп больных с септическим шоком, но не нозокомиальной пневмонией, была характерна ассоциация аллели G *NRF2* 177238501A>G в гомозиготном состоянии с неблагоприятным течением и исходом.

При изучении комбинации аллелей *TLR9* 52218953T>C и *NRF2* 177238501A>G у больных с критическими состояниями было обнаружено, что из 12 больных, одновременно гомозиготных и по *NRF2* 177238501A>G (GG) и по *TLR9* 52218953T>C (CC) только у одного больного развился септический шок (рис. 5).

При этом у больных, не несущих данной комбинации аллелей, септический шок развился у половины больных ($p=0,004$, с учетом поправки Bonferroni на использование двух локусов). Это позволяет полагать, что комбинация аллелей *NRF2* 177238501A>G GG и *TLR9* 52218953T>C CC у одних и тех же больных защищает от развития септического шока. Другими словами, при сочетании аллелей *NRF2* 177238501A>G GG, «неблагоприятных» для развития септического шока, с *TLR9* 52218953T>C CC шок практически не развивается. Интересно, что частота заболеваемости нозокомиальной пневмонией среди больных с сочетанием аллелей *NRF2* GG/*TLR9* CC была ниже, чем у больных, не имеющих такого сочетания аллелей (рис. 6).

Так, среди 12 больных с генотипом *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC нозокомиальная пневмония развилась лишь у трех, тогда как среди больных с другими генотипами — у 44 из 74, соответственно ($OR=0,227$, $p=0,032$, без учета поправки Bonferroni).

Таким образом, аллели GG *NRF2* 177238501A>G в гомозиготном состоянии определяют неблагоприятное течение и исход септи-

This fact suggests that the combination of specific alleles of two loci, *NRF2* 177238501A>G GG and *TLR9* 52218953T>C C, in the same patient protects against the development of septic shock. In other words, when alleles *NRF2* 177238501A>G GG, which are 'unfavorable' for the development of septic shock, are combined with *TLR9* 52218953T>C CC, shock is not developing. Interestingly, the occurrence of nosocomial pneumonia among patients with a two-loci combination of alleles *NRF2* GG/*TLR9* CC (177238501A>G/ 52218953T>C) was lower than among patients who did not carry that combination of alleles (Fig. 6).

Fig. 6 demonstrates that in 12 patients with genotypes *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC only 3 patients developed nosocomial pneumonia, whereas in patients with other genotypes — in 44 of 74, respectively ($OR=0.227$, $P=0.032$, without Bonferroni correction).

Hence, homozygous alleles GG *NRF2* 177238501A>G determine the unfavorable course and outcome of septic shock and, to a lesser degree, nosocomial pneumonia, but only in combination with alleles *TLR9* 52218953T>C CT or *TLR9* 52218953T>C TT. However, the combination of alleles *TLR9* 52218953T>C CC in the same patients with the 'unfavorable' variant *NRF2* 177238501A>G GG protects against the development of septic shock and nosocomial pneumonia.

Interestingly, genotype *NRF2* GG (rs6726395) is associated with decreased risk of wet age-related macular degeneration [14]. Since oxidative stress plays a role in pathogenesis of this disease [36], one can suppose that particularly this genotype is associated with increased production of *NRF2*, the master regulator of the transcription activity of cellular antioxidative enzymes. During oxidative stress, *NRF2* translocates into the nucleus and interacts with the antioxidant response element (ARE) promoter regions to increase gene expression [37].

ческого шока и в меньшей степени — нозокомиальной пневмонии, но только в сочетании с аллелями *TLR9* 52218953T>C СТ или *TLR9* 52218953T>C ТТ. При этом комбинация аллелей *TLR9* 52218953T>C СС у одних и тех же больных с «неблагоприятным» вариантом *NRF2* 177238501A>G GG защищает от развития септического шока и нозокомиальной пневмонии.

Интересно, что генотип *NRF2* GG (rs6726395) ассоциируется с уменьшением риска возникновения влажной формы возрастной дегенерации сетчатки [14]. Поскольку окислительный стресс играет роль в патогенезе этого заболевания [36], можно предположить, что именно этот генотип ассоциируется с повышенной продукцией *NRF2* — ключевого регулятора транскрипционной активности антиокислительных ферментов клетки. Во время окислительного стресса *NRF2* транслируется в ядро и связывается с промоторными областями генов антиоксидант-чувствительных элементов (antioxidant response elements, ARE), что определяет повышенную экспрессию гена [37]. Сепсис сопровождается недостаточностью антиоксидантной системы, что приводит к состоянию продолжительного и неконтролируемого окислительного стресса и клеточной гибели [38].

Генотип *NRF2* GG (rs6726395) ассоциирован с максимальным ежегодным падением объема форсированного выдоха у курильщиков [39]. С другой стороны, данный генотип связан с большим объемом форсированного выдоха за одну секунду [13]. Измерения количественных различий уровня экспрессии *NRF2* у больных различных генотипов позволят приблизиться к выяснению механизма ассоциации полиморфных вариантов *NRF2* и течения и исхода критических состояний.

В литературе имеются данные о том, что генетический вариант С в промоторной области гена *NRF2* (-617 C/A) ассоциируется с большей экспрессией гена [40–42]. Замена С на Т в SNP *NRF2* T336C может значительно уменьшить экспрессию гена *NRF2* [43]. Однако мы не обнаружили в литературе данных об ассоциации количественных параметров экспрессии *NRF2* и исследуемого в нашей работе SNP (rs6726395) *NRF2* в области первого интрона. Можно предполагать, что эффект генотипа *NRF2* 177238501A>G GG в отношении исхода септического шока и резистентности к лечению отека легких обусловлен неравновесным сцеплением данного интронного сайта с другими полиморфными сайтами гена (например, в промоторной области *NRF2*), непосредственно контролирующими экспрессию *NRF2*. Однако, данные, подтверждающие внутрилокусное неравновесное сцепление SNP *NRF2* rs6726395 с другими SNP, отсутствуют [39].

Нельзя исключить и возможной регуляторной роли интрона, в котором расположен SNP, в

Sepsis is accompanied by anti-oxidant system insufficiency leading to continuous and uncontrolled oxidative stress that results in cell death[38].

Genotype *NRF2* GG (rs6726395) is associated with maximum annual decrease of the forced expiration volume in smokers [39]. On the other hand, this genotype is connected with a larger forced expiration volume per one second [13]. Measurements of quantitative differences in the level of *NRF2* expression in patients with different genotypes will allow getting closer to defining the mechanism of influence of this single nucleotide polymorphism on the course and outcome of critical conditions.

There are reports that genetic variant C in the promoter region of *NRF2* (-617 C/A) gene is associated with higher expression of the gene [40–42]. Substitution of C by T in SNP *NRF2* T336C may considerably reduce expression of *NRF2* [43]. However, we have found no published data on the association between the quantitative parameters of *NRF2* expression and SNP (rs6726395) in the first intron region of *NRF2* studied in this work. It can be surmised that the effect of genotype *NRF2* 177238501A>G GG on septic shock outcome and unresponsiveness of lung edema to therapy is due to non-equilibrium linkage of this intron site with other polymorphic sites of the gene (for example, in the promoter region of *NRF2*), directly controlling the *NRF2* expression. There are, however, no data confirming intra-locus non-equilibrium linkage of *NRF2* rs6726395 SNP with other SNPs [39].

The probable regulatory role of the intron where this SNP is located in gene expression cannot be excluded. It is known that intron regions may participate in mRNA splicing and formation of secondary pre-mRNA structures, thus affecting gene expression [44]. Other data suggest that different SNP alleles of *NRF2* locus have a functional role in the regulation of *NRF2* expression [40, 41]. Though this SNP is found in the first intron of the gene, allelic variants did not correlate with different levels of mRNA according to GENEVAR database [45]. At the same time, GENEVAR uses data obtained only in three types of cells (fibroblasts, lymphoblastoid cells and T cells). Therefore, one cannot exclude that in alveolar macrophages, rs6726395 adversely affects the transcription activity of *NRF2*, down-regulating the key enzymes of cytoprotection in these cells [46]. Interestingly, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) the decreased expression of *NRF2* mRNA was found specifically in macrophages [39, 47].

NRF2 gene product is an antagonist of the key pro-inflammatory regulator, the transcription factor NFκB. When the expression of *NRF2* is increased, the production of NFκB declines [48]. Since NFκB evokes the inflammatory responses by innate immunity cells, an increase in *NRF2* expression might result in reduced immune responses favoring the develop-

экспрессии генов. Известно, что интронные области могут участвовать в сплайсинге мРНК и в формировании вторичных структур пре-мРНК, влияя тем самым на экспрессию генов [44]. Эти данные позволили предположить, что различные аллели SNP *NRF2* имеют функциональное значение в регуляции экспрессии *NRF2* [40, 41]. Хотя данный SNP находится в первом интроне гена, аллельные варианты не коррелировали с различными уровнями мРНК в соответствии с базой данных GENEVAR [45]. Однако в базе GENEVAR используются данные, полученные при изучении только трех типов клеток (фибробласты, лимфоциты и Т-клетки). Поэтому, не исключено, что в альвеолярных макрофагах вариант rs6726395 негативно влияет на транскрипционную активность *NRF2*, приводя к снижению в них уровня ключевых ферментов цитопротекции в условиях оксидантного стресса [46]. Интересно, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечается снижение экспрессии мРНК *NRF2* именно в макрофагах [39, 47].

Продукт гена *NRF2* является антагонистом ключевого провоспалительного регулятора — транскрипционного фактора NFκB. При повышенном уровне экспрессии *NRF2* снижается продукция NFκB [48]. Так как NFκB способствует развитию воспалительных реакций, обусловленных активностью клеток врожденного иммунитета, увеличение экспрессии *NRF2* может привести к снижению иммунного ответа, предрасполагает к развитию полибактериальной инфекции, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (внутрибольничные инфекции) — один из наиболее неблагоприятных факторов при сепсисе. Поскольку повышенная экспрессия *NRF2* приводит к уменьшению количества активных форм кислорода (АФК) [49], снижение их продукции клетками врожденного иммунитета — нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, в меньшей степени защитит от бактерий [50]. Это приведет к увеличению бактериальной нагрузки и утяжелению течения сепсиса вплоть до развития септического шока под воздействием большого количества бактериальных эндотоксинов в циркуляции.

Следует отметить, что лейкоциты больных генотипа *TLR9* CC rs352162 продуцируют больше ФНОα при стимуляции бактериальным липополисахаридом [10]. ФНОα защищает от развития инфекционного процесса в легких [51]. *NRF2*, выступая не только в качестве индуктора антиоксидантного ответа, но и как фактор усиления противовоспалительной активности клеток, может усугубить течение септического шока и способствовать неблагоприятному исходу [52–54]. Можно полагать, что именно поэтому генетический вариант *NRF2* 177238501A>G GG, предположительно

ment of polybacterial infection including healthcare associated infection that is one of the most unfavorable factor in sepsis. Since increased expression of *NRF2* results in decreased quantity of reactive oxygen species (ROS) [49], by the declined production of ROS by innate immunity cells such as neutrophils, macrophages, dendritic cells, would result in less protection against bacteria [50]. Enhanced bacterial load may aggravate the course of sepsis up to the development of septic shock due to increased bacterial endotoxins in circulation.

It should be noted that leukocytes of patients with *TLR9* CC rs352162 genotype produce more TNFα when stimulated by bacterial lipopolysaccharide [10]. TNFα protects against development of pulmonary infection process [51]. *NRF2*, acting not only as anti-oxidant response inducer, but as a factor intensifying cellular anti-inflammatory activity, may aggravate the course of septic shock and promote the unfavorable outcome [52–54]. One can suppose this to be the reason why the variant *NRF2* 177238501A>G GG, by presumably promoting excessive anti-inflammatory activity, leads to excessive suppression of immune responses followed by unfavorable course and outcome of septic shock [55]. On the other hand, since immune cells of the *TLR9* 52218953T>C CC patients have a better infection protection potential, the combination of genotypes *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC is favorable during infection complications in critical illness.

There may be additional mechanisms explaining the discovered phenomenon. For instance, contribution of *TLR9* molecules in restoration of intestine epithelium after treatment with sodium dodecyl sulfate and cytoprotective modulation of production of mitochondrial ATP in cardiomyocytes and neurons has been shown [8, 44, 56]. These data suggest that cytoprotective function of *TLR9* might also contributes to protection of cells from excessive cellular stress in septic shock.

It cannot be excluded that the unfavorable effect of GG *NRF2* (rs6726395) alleles in patients with critical illness and infection is caused by more complex mechanisms of *NRF2* expression activation. On the one hand, transcription factor *NRF2* induces expression of antioxidant enzymes, protecting cells from oxidative stress. On the other hand, there are evidence that when a critical threshold of ROS content in the cell is increasing up to a certain critical threshold, *NRF2* stimulates expression of Kruppel-like factor 9 (KLF9) transcription factor, which results in further increase of ROS production and cell death [57]. It cannot be excluded that the supposedly increased activity of *NRF2* in septic shock patients of *NRF2* 177238501A>G GG (rs6726395) genotype paradoxically leads to excessive production of ROS, assisting development of more severe MOF and lethal outcome. Interestingly, data analy-

способствуя избыточной противовоспалительной активности, приводит к излишнему подавлению иммунных реакций с последующим неблагоприятным течением и исходом септического шока [55]. С другой стороны, поскольку иммунные клетки больных *TLR9* 52218953T>C CC несут лучший потенциал защиты от инфекции, комбинация генотипов *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC является благоприятной при инфекционных осложнениях критических состояний.

Возможны и дополнительные механизмы, объясняющие обнаруженный феномен. Так, показан вклад молекул *TLR9* в восстановлении эпителия кишечника после обработки додецилсульфатом натрия и цитопротективной модуляции продукции митохондриальной АТФ в кардиомиоцитах и нейронах [8, 44, 56]. Поэтому можно полагать, что цитопротективная функция *TLR9* вносит свой вклад в защиту клеток от избыточного стресса при септическом шоке.

Не исключено, что неблагоприятный эффект аллелей GG *NRF2* (rs6726395) у больных с критическими состояниями и инфекцией обусловлен более сложными механизмами активации экспрессии *NRF2*. С одной стороны, транскрипционный фактор *NRF2* индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов, защищая клетки от окислительного стресса. С другой стороны, имеются данные о том, что при достижении определенного критического порога содержания ROS в клетке, *NRF2* стимулирует экспрессию транскрипционного фактора Krippel-подобного фактора 9 (KLF9), что приводит к дальнейшему увеличению продукции ROS и гибели клетки [57]. Не исключено, что предполагаемая повышенная активность *NRF2* у больных генотипа *NRF2* 177238501A>G GG (rs6726395) с септическим шоком парадоксально приводит к чрезмерной продукции ROS, способствующей развитию более выраженной полиорганной недостаточности и летальному исходу. Интересно, что анализ данных показал тенденцию к более низким значениям по шкале SOFA у больных с комбинацией аллелей *TLR9* 52218953T>C CC *NRF2* 177238501A>G GG по сравнению со значениями SOFA у больных с другими генотипами (средние значения SOFA (со стандартной ошибкой) составили: 5,739 ± 0,4 в группе больных с генотипами *TLR9* 52218953T>C CT, TT/*NRF2* 177238501A>G AG, AA и 4,9 ± 0,7 в группе больных с генотипом *TLR9* 52218953T>C CC/*NRF2* 177238501A>G GG, соответственно, $P > 0,05$). Эти данные подтверждают положение о том, что данная комбинация является благоприятной для течения критических состояний. Дальнейшие исследования с использованием большего числа пациентов помогут подтвердить клиническое значе-

ние has shown a trend to lower SOFA scores in patients with a combination of *TLR9* 52218953T>C CC / *NRF2* 177238501A>G GG alleles compared to SOFA scores in patients of other genotypes (mean SOFA scores (including the standard error) equaled to: 5.739 ± 0.4 in the group of patients of genotypes *TLR9* 52218953T>C CT, TT/*NRF2* 177238501A>G AG, AA, versus 4.9 ± 0.7 in the group of patients of a genotype *TLR9* 52218953T>C CC/*NRF2* 177238501A>G GG, respectively, $P > 0.05$). These data support the thesis that this composition is favorable for the course of critical conditions. Further investigations involving a larger number of patients may confirm the clinical significance of this combination for the course and outcome of critical conditions.

Future studies of quantitative differences in the level of expression of *TLR9*, molecular targets *NRF2*, and other genes in the cells of septic shock patients, differed by on allele variants of these loci, should detail the mechanism of cytoprotection by combination of alleles in septic shock patients and determine novel potential molecular targets to decrease the unfavorable outcomes in infection-associated critical illness.

Conclusion

The data suggest that allele variants *NRF2* rs6726395 (177238501A>G) and *TLR9* rs352162 (52218953T>C) are candidate predictive markers of the course and outcome of critical illness complicated by infection:

- 1) *NRF2* 177238501A>G GG is associated with higher mortality during septic shock compared to carriers of genotypes *NRF2* 177238501A>G AG, AA;
- 2) *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC combination of genotypes protects against the development of septic shock and nosocomial pneumonia.

The study was in part supported by RFBR grant No.16-04-01541 (to V. M. Pisarev).

ние данной комбинации для течения и исхода критических состояний.

Будущие исследования количественных различий по уровню экспрессии *TLR9*, молекулярных мишеней *NRF2* и ряда других генов в клетках больных с септическим шоком, отличающихся по аллельным вариантам этих локусов, позволит более точно выяснить механизм цитопротективного действия комбинации аллелей при септическом шоке и определить новые потенциальные молекулярные мишени, воздействие на которые поможет снизить неблагоприятные исходы критических состояний, осложненных инфекцией.

Заклучение

Полученные данные позволяют полагать, что аллельные варианты *NRF2* rs6726395 и *TLR9* rs352162 являются кандидатными прогностическими маркерами течения и исхода критических состояний, осложненных инфекцией:

1) *NRF2* 177238501A>G GG ассоциируется с повышенной смертностью при септическом шоке

по сравнению с носителями генотипов *NRF2* 177238501A>G AG, AA;

2) комбинация генотипов *NRF2* 177238501A>G GG/*TLR9* 52218953T>C CC защищает от развития септического шока и нозокомальной пневмонии.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-04-01541 (руководитель — В. М. Писарев).

Литература

1. Belopolskaya O.B., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Clinical associations of host genetic variations in the genes of cytokines in critically ill patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 180 (3): 531-541. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12592>. PMID: 25619315
2. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5-12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-5>
3. Смелая Т.В., Сальникова Л.Е., Мороз В.В., Голубев А.М., Зарзхетский Ю.В., Рубанович А.В. Генетический полиморфизм и частота развития осложнений при пневмонии различного генеза. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 10-16. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-10>
4. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Лаптева Н.Ш., Порошенко Г.Г., Рубанович А.В. Генетическая предрасположенность к развитию острой внебольничной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 5-10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-5>
5. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В., Харламова И.В., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Порошенко Г.Г., Рубанович А.В. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 9-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-9>
6. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомальной пневмонии острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24-38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-24-38>
7. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Крацова А.С., Агаджанян К.В. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 56-59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-56>
8. Shintani Y., Kapoor A., Kaneko M., Smolenski R.T., D'Acquisto F., Coppen S.R., Harada-Shoji N., Lee H.J., Thiemermann C., Takashima S., Yashiro K., Suzuki K. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013; 110 (13): 5109-5114. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219243110>. PMID: 23479602
9. Grunwell J.R., Weiss S.L., Cvijanovich N.Z., Allen G.L., Thomas N.J., Freishtat R.J., Anas N., Meyer K., Checchia P.A., Shanley T.P., Bigham M.T., Fitzgerald J., Howard K., Frank E., Harmon K., Wong H.R. Differential expression of the Nrf2-linked genes in pediatric septic shock. *Crit. Care*. 2015; 19: 327. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1052-0>. PMID: 26376786
10. Chen K.H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.Y., Jiang J.X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (9): 1252-1259. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7532>. PMID: 21633947
11. Cho H.Y., Kleeberger S.R. Noblesse oblige: NRF2 functions in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (5): 844-847. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2014-0116PS>. PMID: 24783956
12. Khunluck T., Kukongviriyapan V., Puapairoj A., Khuntikeo N., Senggunprai L., Zeekpudsa P., Prawan A. Association of NRF2 polymorphism with cholangiocarcinoma prognosis in Thai patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (1): 299-304. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.1.299>. PMID: 24528044
13. Sasaki H., Suzuki A., Shitara M., Hikosaka Y., Okuda K., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. Polymorphisms of NRF2 gene correlated with decreased FEV1 in lung cancers of smokers. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (3): 484-488. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2013.83>. PMID: 24648973
14. Synowiec E., Sliwinski T., Danisz K., Blasiak J., Sklodowska A., Romaniuk D., Watala C., Szaflik J.P. Association between polymorphism of the NQO1, NOS3 and NFE2L2 genes and AMD. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2013; 18: 80-90. PMID: 23276910

References

1. Belopolskaya O.B., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Clinical associations of host genetic variations in the genes of cytokines in critically ill patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 180 (3): 531-541. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12592>. PMID: 25619315
2. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetika i meditsina kriticheskikh sostoyanii: ot teorii k praktike. *Obshchaya Reanimatologia*. [Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 5-12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-5>. [In Russ.]
3. Smelaya T.V., Salnikova L.E., Moroz V.V., Golubev A.M., Zarzhetsky Yu.V., Rubanovich A.V. Genetichesky polimorfizm i chastota razvitiya oslozhenii pri pnevmonii razlichnogo geneza. *Obshchaya Reanimatologia*. [Genetic polymorphism and the rate of development of complications in pneumonia of varying genesis. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 10-16. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-10>. [In Russ.]
4. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Lapteva N.Sh., Poroshenko G.G., Rubanovich A.V. Geneticheskaya predispozitsiya k razvitiyu ostroi vnebolnichnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologia*. [Genetic predisposition to the development of acute community-acquired pneumonia. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 5-10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-5>. [In Russ.]
5. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Ponasenkov N.Kh., Khomenko R.V., Kharlamova I.V., Lapteva N.Sh., Kuznetsova G.I., Poroshenko G.G., Rubanovich A.V. Geny detoksikatsii ksenobiotikov i ikh rol v razviti pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologia*. [Xenobiotic detoxification genes and their role in the development of pneumonia. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (6): 9-15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-9>. [In Russ.]
6. Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E. Molekulyarno-geneticheskie markery nozokomialnoy 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.]
7. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., Zhevlaкова Yu.A., Kravtsova A.S., Agadzhanian K.V. Nekotorye aspekty formirovaniya sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bolnykh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologia*. [Some aspects of formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 56-59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-56>. [In Russ.]
8. Shintani Y., Kapoor A., Kaneko M., Smolenski R.T., D'Acquisto F., Coppen S.R., Harada-Shoji N., Lee H.J., Thiemermann C., Takashima S., Yashiro K., Suzuki K. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013; 110 (13): 5109-5114. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219243110>. PMID: 23479602
9. Grunwell J.R., Weiss S.L., Cvijanovich N.Z., Allen G.L., Thomas N.J., Freishtat R.J., Anas N., Meyer K., Checchia P.A., Shanley T.P., Bigham M.T., Fitzgerald J., Howard K., Frank E., Harmon K., Wong H.R. Differential expression of the Nrf2-linked genes in pediatric septic shock. *Crit. Care*. 2015; 19: 327. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1052-0>. PMID: 26376786
10. Chen K.H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.Y., Jiang J.X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (9): 1252-1259. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7532>. PMID: 21633947
11. Cho H.Y., Kleeberger S.R. Noblesse oblige: NRF2 functions in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (5): 844-847. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2014-0116PS>. PMID: 24783956
12. Khunluck T., Kukongviriyapan V., Puapairoj A., Khuntikeo N., Senggunprai L., Zeekpudsa P., Prawan A. Association of NRF2 polymorphism with cholangiocarcinoma prognosis in Thai patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (1): 299-304. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.1.299>. PMID: 24528044

15. Marzec J.M., Christie J.D., Reddy S.P., Jedlicka A.E., Vuong H., Lanken P.N., Aplenc R., Yamamoto T., Yamamoto M., Cho H.Y., Kleeberger S.R. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* 2007; 21 (9): 2237-2246. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.06-7759com>. PMID: 17384144
16. Yang S.I., Kim B.J., Lee S.Y., Kim H.B., Lee C.M., Yu J., Kang M.J., Yu H.S., Lee E., Jung Y.H., Kim H.Y., Seo J.H., Kwon J.W., Song D.J., Jang G., Kim W.K., Shim J.Y., Lee S.Y., Yang H.J., Suh D.I., Hong S.A., Choi K.Y., Shin Y.H., Ahn K., Kim K.W., Kim E.J., Hong S.J.; COCOA Study Group. Prenatal particulate matter/tobacco smoke increases infants' respiratory infections: COCOA Study. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7 (6): 573-582. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2015.7.6.573>. PMID: 26333704
17. Figarska S.M., Vonk J.M., Boezen H.M. NFE2L2 polymorphisms, mortality, and metabolism in the general population. *Physiol. Genomics.* 2014; 46 (12): 411-417. <http://dx.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00178.2013>. PMID: 24790085
18. 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>
19. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тишков Е.А., Голубев А.М. Шок. Учебно-методическое пособие. М.: НИИ ОР им. В.А. Неговского РАМН; 2014: 31.
20. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5-6): 7-9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>
21. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (4): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>
22. Zilene V., Kondrotas A.J., Kevelaitis E. Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure. *Medicina (Kaunas).* 2004; 40 (3): 286-294. PMID: 15064552
23. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., LeGall J.R., Morris A., Spragg R. Report of the American-European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J. Crit. Care.* 1994; 9 (1): 72-81. [http://dx.doi.org/10.1016/0883-9441\(94\)90033-7](http://dx.doi.org/10.1016/0883-9441(94)90033-7). PMID: 8199655
24. Lew T.W., Kwek T.K., Tai D., Earnest A., Loo S., Singh K., Kwan K.M., Chan Y., Yim C.F., Bek S.L., Kor A.C., Yap W.S., Chelliah Y.R., Lai Y.C., Goh S.K. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003; 290 (3): 374-380. PMID: 12865379
25. 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 fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5 Pt 1): 1121-1129. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121. PMID: 2024824
26. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.; 2009: 92.
27. 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
28. 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.
29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>
30. Hamajima N. PCR-CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1 (1): 119-123. <http://dx.doi.org/10.1586/14737159.1.1.119>. PMID: 11901796
31. Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Акаева Э.А., Кузнецова Г.И., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш., Абилов С.К., Рубанович А.В. Соматический мутагенез в лимфоцитах человека в зависимости от генотипов по локусам детоксикации и окислительного ответа. *Генетика.* 2010; 46 (12): 1678-1684. PMID: 21434421
32. Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Веснина И.Н., Лаптева Н.Ш., Кузнецова Г.И., Абилов С.К., Рубанович А.В. Полиморфизм генов репарации и цитогенетические эффекты облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2010; 50 (6): 656-662. PMID: 21434392
33. Сальникова Л.Е., Чумаченко А.Г., Лаптева Н.Ш., Веснина И.Н., Кузнецова Г.И., Рубанович А.В. Аллельные варианты полиморфных генов, сопряженные с повышенной частотой хромосомных aberrаций. *Генетика.* 2011; 47 (11): 1536-1544. PMID: 22332411
34. Макаров О.В., Камоева С.В., Хаджиева М.Б., Иванова А.В., Чумаченко А.Г., Абилов С.К., Сальникова Л.Е. Связь полиморфизма гена FBLN5 с риском развития пролапсатозов органов у женщин с
35. Sasaki H., Suzuki A., Shitara M., Hikosaka Y., Okuda K., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. Polymorphisms of NRF2 gene correlated with decreased FEV1 in lung cancers of smokers. *Biomed. Rep.* 2013; 1 (3): 484-488. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2013.83>. PMID: 24648973
36. Synowiec E., Slivinski T., Danisz K., Blasiak J., Skłodowska A., Romaniuk D., Watala C., Szaflik J., Szaflik J.P. Association between polymorphism of the NQO1, NOS3 and NFE2L2 genes and AMD. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2013; 18: 80-90. PMID: 23276910
37. Marzec J.M., Christie J.D., Reddy S.P., Jedlicka A.E., Vuong H., Lanken P.N., Aplenc R., Yamamoto T., Yamamoto M., Cho H.Y., Kleeberger S.R. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* 2007; 21 (9): 2237-2246. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.06-7759com>. PMID: 17384144
38. Yang S.I., Kim B.J., Lee S.Y., Kim H.B., Lee C.M., Yu J., Kang M.J., Yu H.S., Lee E., Jung Y.H., Kim H.Y., Seo J.H., Kwon J.W., Song D.J., Jang G., Kim W.K., Shim J.Y., Lee S.Y., Yang H.J., Suh D.I., Hong S.A., Choi K.Y., Shin Y.H., Ahn K., Kim K.W., Kim E.J., Hong S.J.; COCOA Study Group. Prenatal particulate matter/tobacco smoke increases infants' respiratory infections: COCOA Study. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7 (6): 573-582. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2015.7.6.573>. PMID: 26333704
39. Figarska S.M., Vonk J.M., Boezen H.M. NFE2L2 polymorphisms, mortality, and metabolism in the general population. *Physiol. Genomics.* 2014; 46 (12): 411-417. <http://dx.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00178.2013>. PMID: 24790085
40. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Respiratornaya podderzhka v bezopasnom rezhime pri nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologia.* [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.]
41. Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu., Spiridonova E.A., Tishkov E.A., Golubev A.M. Shok. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Shock. Study manual]. Moscow: NII OR imeni V.A.Negovskogo RAMN; 2014: 31. [In Russ.]
42. Moroz V.V., Golubev A.M. Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologia.* [Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (5-6): 7-9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>. [In Russ.]
43. Moroz V.V., Golubev A.M. Printsipy diagnostiki rannikh proyavlenii ostrogo povrezhdeniya legkikh. *Obshchaya Reanimatologia.* [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4): 5-7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>. [In Russ.]
44. Zilene V., Kondrotas A.J., Kevelaitis E. Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure. *Medicina (Kaunas).* 2004; 40 (3): 286-294. PMID: 15064552
45. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., LeGall J.R., Morris A., Spragg R. Report of the American-European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J. Crit. Care.* 1994; 9 (1): 72-81. [http://dx.doi.org/10.1016/0883-9441\(94\)90033-7](http://dx.doi.org/10.1016/0883-9441(94)90033-7). PMID: 8199655
46. Lew T.W., Kwek T.K., Tai D., Earnest A., Loo S., Singh K., Kwan K.M., Chan Y., Yim C.F., Bek S.L., Kor A.C., Yap W.S., Chelliah Y.R., Lai Y.C., Goh S.K. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003; 290 (3): 374-380. PMID: 12865379
47. 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 fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5 Pt 1): 1121-1129. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121. PMID: 2024824
48. 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.]
49. 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
50. Gelfand B.R., Yakovlev S.V., Protchenko 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 standardize treatment?]. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (4): 245-248. [In Russ.]
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>
52. Hamajima N. PCR-CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1 (1): 119-123. <http://dx.doi.org/10.1586/14737159.1.1.119>. PMID: 11901796
53. Salknikova L.E., Chumachenko A.G., Akaeva E.A., Kuznetsova G.I., Vesnina I.N., Lapteva N.Sh., Abilev S.K., Rubanovich A.V. Somatichesky mutagenез v limfotsitakh cheloveka v zavisimosti ot genotipov po

Original Observation

- травмами мягких родовых путей. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 42-50.
35. Newton C.R., Graham A., Heptinstall L.E., Powell S.J., Summers C., Kalsheker N., Smith J.C., Markham A.F. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.* 1989; 17 (7): 2503-2516. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/17.7.2503>. PMID: 2785681
 36. Pujol-Lereis L.M., Schäfer N., Kuhn L.B., Rohrer B., Pauly D. Interrelation between oxidative stress and complement activation in models of age-related macular degeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 854: 87-93. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-17121-0_13. PMID: 26427398
 37. Aleksunes L.M., Manautou J.E. Emerging role of Nrf2 in protecting against hepatic and gastrointestinal disease. *Toxicol. Pathol.* 2007; 35 (4): 459-473. <http://dx.doi.org/10.1080/01926230701311344>. PMID: 17562481
 38. Duran-Bedolla J., Montes de Oca-Sandoval M.A., Saldaña-Navor V., Villalobos-Silva J.A., Rodriguez M.C., Rivas-Arancibia S. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction. *Clin. Invest. Med.* 2014; 37 (2): E58-E69. PMID: 24690420
 39. Masuko H., Sakamoto T., Kaneko Y., Iijima H., Naito T., Noguchi E., Hirota T., Tamari M., Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 97. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-97>. PMID: 21774808
 40. Zhao G.J., Chen X., Li X.L., Yu Y.J., Hong G.L., Qiu Q.M., Li M.F., Lu Z.Q. Functional polymorphism of NRF2 gene promoter -617C/A in lipopolysaccharide-stimulated peripheral blood mononuclear cellular inflammatory response in patients with alcoholic liver disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52 (7): 581-584. PMID: 24267001
 41. Qiu Q.M., Zheng J.T., Nan C., Zhao Y.Y., Zhao G.J., Hong G.L., Liang H., Li M.F., Lu Z.Q. Effects of NF-E2-related factor-2 promoter polymorphism on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93 (14): 1114-1117. PMID: 23902849
 42. Song Q., Li S., Lu Y., Hong G., Zhao G., Qiu Q., Li M., Lu Z. An association between NF-E2-related factor 2-617 C/A gene polymorphisms and sepsis in Chinese Han population. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014; 53 (6): 442-445. PMID: 25146510
 43. Zuo H.P., Zhao Y.Y., Qiu Q.M., Lu Z.Q., Hong G.L., Li M.F. The effects of NF-E2-related factor-2 promoter polymorphism on alcoholic liver disease with *Vibrio vulnificus* sepsis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011; 45 (8): 702-706. PMID: 22169690
 44. Shintani Y., Drexler H.C., Kioka H., Terracciano C.M., Coppen S.R., Imamura H., Akao M., Nakai J., Wheeler A.P., Higo S., Nakayama H., Takashima S., Yashiro K., Suzuki K. Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Rep.* 2014; 15 (4): 438-445. <http://dx.doi.org/10.1002/embr.201337945>. PMID: 24610369
 45. <http://www.sanger.ac.uk/science/tools/genevar-gene-expression-variation-archive>
 46. Ishii Y., Itoh K., Morishima Y., Kimura T., Kiwamoto T., Iizuka T., Hegab A.E., Hosoya T., Nomura A., Sakamoto T., Yamamoto M., Sekizawa K. Transcription factor Nrf2 plays a pivotal role in protection against elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6968-6975. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6968>. PMID: 16272357
 47. Suzuki M., Betsuyaku T., Ito Y., Nagai K., Nasuhara Y., Kaga K., Kondo S., Nishimura M. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39 (6): 673-682. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2007.0424OC>. PMID: 18566336
 48. Chen H., Fang Y., Li W., Orlando R.C., Shaheen N., Chen X.L. NFkB and Nrf2 in esophageal epithelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2013; 1 (5): e27463. <http://dx.doi.org/10.4161/tisb.27463>. PMID: 24790804
 49. Kovac S., Angelova P.R., Holmström K.M., Zhang Y., Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1850 (4): 794-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.021>. PMID: 25484314
 50. Liu W., Wu H., Chen L., Wen Y., Kong X., Gao W.Q. Park7 interacts with p47(phox) to direct NADPH oxidase-dependent ROS production and protect against sepsis. *Cell Res.* 2015; 25 (6): 691-706. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2015.63>. PMID: 26021615
 51. Benmohamed F., Medina M., Wu Y.Z., Maschalidi S., Jouvion G., Guillemot L., Chignard M., Manoury B., Touqui L. Toll-like receptor 9 deficiency protects mice against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90466. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090466>. PMID: 24595157
 52. Osburn W.O., Kensler T.W. Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. *Mutat. Res.* 2008; 659 (1-2): 31-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.006>. PMID: 18164232
 - lokusam detoksikatsii i oksidativnogo otveta. [Somatic mutagenesis in human lymphocytes depending on genotypes for detoxification and oxidative response loci]. *Genetika.* 2010; 46 (12): 1678-1684. PMID: 21434421. [In Russ.]
 32. 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 efekty obлучeniya. [Polymorphism of repair genes and cytogenetic radiation effects]. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya.* 2010; 50 (6): 656-662. PMID: 21434392. [In Russ.]
 33. Salnikova L.E., Chumachenko A.G., Lapteva N.S., Vesnina I.N., Kuznetsova G.I., Rubanovich A.V. Allelnye varianty polimorfnykh genov, sopryazhennnye s povyshennoi chastotoi khromosomnykh aberatsii. [Allelic variants of polymorphic genes associated with a higher frequency of chromosome aberrations]. *Genetika.* 2011; 47 (11): 1536-1544. PMID: 22332411. [In Russ.]
 34. Makarov O.V., Kamoeva S.V., Khadzheva M.B., Ivanova A.V., Chumachenko A.G., Abilev S.K., Salnikova L.E. Svyaz polimorfizma gena FBLN5 s riskom razvitiya prolapsatazovykh organov u zhenshchin s travmami myagkikh rodovykh putei. [Association of FBLN5 gene polymorphism with a risk for pelvic organ prolapse in women with soft tissue injuries in the generative passage]. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2015; 1: 42-50. [In Russ.]
 35. Newton C.R., Graham A., Heptinstall L.E., Powell S.J., Summers C., Kalsheker N., Smith J.C., Markham A.F. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.* 1989; 17 (7): 2503-2516. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/17.7.2503>. PMID: 2785681
 36. Pujol-Lereis L.M., Schäfer N., Kuhn L.B., Rohrer B., Pauly D. Interrelation between oxidative stress and complement activation in models of age-related macular degeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 854: 87-93. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-17121-0_13. PMID: 26427398
 37. Aleksunes L.M., Manautou J.E. Emerging role of Nrf2 in protecting against hepatic and gastrointestinal disease. *Toxicol. Pathol.* 2007; 35 (4): 459-473. <http://dx.doi.org/10.1080/01926230701311344>. PMID: 17562481
 38. Duran-Bedolla J., Montes de Oca-Sandoval M.A., Saldaña-Navor V., Villalobos-Silva J.A., Rodriguez M.C., Rivas-Arancibia S. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction. *Clin. Invest. Med.* 2014; 37 (2): E58-E69. PMID: 24690420
 39. Masuko H., Sakamoto T., Kaneko Y., Iijima H., Naito T., Noguchi E., Hirota T., Tamari M., Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 97. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-97>. PMID: 21774808
 40. Zhao G.J., Chen X., Li X.L., Yu Y.J., Hong G.L., Qiu Q.M., Li M.F., Lu Z.Q. Functional polymorphism of NRF2 gene promoter -617C/A in lipopolysaccharide-stimulated peripheral blood mononuclear cellular inflammatory response in patients with alcoholic liver disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013; 52 (7): 581-584. PMID: 24267001
 41. Qiu Q.M., Zheng J.T., Nan C., Zhao Y.Y., Zhao G.J., Hong G.L., Liang H., Li M.F., Lu Z.Q. Effects of NF-E2-related factor-2 promoter polymorphism on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93 (14): 1114-1117. PMID: 23902849
 42. Song Q., Li S., Lu Y., Hong G., Zhao G., Qiu Q., Li M., Lu Z. An association between NF-E2-related factor 2-617 C/A gene polymorphisms and sepsis in Chinese Han population. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014; 53 (6): 442-445. PMID: 25146510
 43. Zuo H.P., Zhao Y.Y., Qiu Q.M., Lu Z.Q., Hong G.L., Li M.F. The effects of NF-E2-related factor-2 promoter polymorphism on alcoholic liver disease with *Vibrio vulnificus* sepsis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011; 45 (8): 702-706. PMID: 22169690
 44. Shintani Y., Drexler H.C., Kioka H., Terracciano C.M., Coppen S.R., Imamura H., Akao M., Nakai J., Wheeler A.P., Higo S., Nakayama H., Takashima S., Yashiro K., Suzuki K. Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Rep.* 2014; 15 (4): 438-445. <http://dx.doi.org/10.1002/embr.201337945>. PMID: 24610369
 45. <http://www.sanger.ac.uk/science/tools/genevar-gene-expression-variation-archive>
 46. Ishii Y., Itoh K., Morishima Y., Kimura T., Kiwamoto T., Iizuka T., Hegab A.E., Hosoya T., Nomura A., Sakamoto T., Yamamoto M., Sekizawa K. Transcription factor Nrf2 plays a pivotal role in protection against elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6968-6975. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6968>. PMID: 16272357
 47. Suzuki M., Betsuyaku T., Ito Y., Nagai K., Nasuhara Y., Kaga K., Kondo S., Nishimura M. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39 (6): 673-682. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2007.0424OC>. PMID: 18566336
 48. Chen H., Fang Y., Li W., Orlando R.C., Shaheen N., Chen X.L. NFkB and Nrf2 in esophageal epithelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2013; 1 (5): e27463. <http://dx.doi.org/10.4161/tisb.27463>. PMID: 24790804
 49. Kovac S., Angelova P.R., Holmström K.M., Zhang Y., Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1850 (4): 794-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.021>. PMID: 25484314
 50. Liu W., Wu H., Chen L., Wen Y., Kong X., Gao W.Q. Park7 interacts with p47(phox) to direct NADPH oxidase-dependent ROS production and protect against sepsis. *Cell Res.* 2015; 25 (6): 691-706. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2015.63>. PMID: 26021615
 51. Benmohamed F., Medina M., Wu Y.Z., Maschalidi S., Jouvion G., Guillemot L., Chignard M., Manoury B., Touqui L. Toll-like receptor 9 deficiency protects mice against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90466. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090466>. PMID: 24595157
 52. Osburn W.O., Kensler T.W. Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. *Mutat. Res.* 2008; 659 (1-2): 31-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.006>. PMID: 18164232

53. Hai Dang N., Choo Y.Y., Tien Dat N., Hoai Nam N., Van Minh C., Lee J.H. 7-Methoxy-(9H- β -carbolin-1-yl)-(E)-1-propenoic acid, a β -carboline alkaloid from *Eurycoma longifolia*, exhibits anti-inflammatory effects by activating the Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *J. Cell Biochem.* 2016; 117 (3): 659-670. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.25315>. PMID: 26291957
54. Lim R., Barker G., Lappas M. The transcription factor Nrf2 is decreased after spontaneous term labour in human fetal membranes where it exerts anti-inflammatory properties. *Placenta.* 2015; 36 (1): 7-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.004>. PMID: 25468547
55. Li H., Zhao J., Chen M., Tan Y., Yang X., Caudle Y., Yin D. Toll-like receptor 9 is required for chronic stress-induced immunosuppression. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (1): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000354610>. PMID: 24080854
56. Rose W.A. 2nd, Sakamoto K., Leifer C.A. TLR9 is important for protection against intestinal damage and for intestinal repair. *Sci. Rep.* 2012; 2: 574. <http://dx.doi.org/10.1038/srep00574>. PMID: 22893852
57. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A., Mannava S., Bianchi-Smiraglia A., Bogner P.N., Wawrzyniak J.A., Foley C., Leonova K.I., Grimm M.J., Moparthy K., Ionov Y., Wang J., Liu S., Sexton S., Kandel E.S., Bakin A.V., Zhang Y., Kaminski N., Segal B.H., Nikiforov M.A. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9. *Mol. Cell.* 2014; 53 (6): 916-928. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.033>. PMID: 24613345
- <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2007-0424OC>. PMID: 18566336
48. Chen H., Fang Y., Li W., Orlando R.C., Shaheen N., Chen X.L. Nf κ B and Nrf2 in esophageal epithelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2013; 1 (5): e27463. <http://dx.doi.org/10.4161/tisb.27463>. PMID: 24790804
49. Kovac S., Angelova P.R., Holmström K.M., Zhang Y., Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1850 (4): 794-801. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.021>. PMID: 25484314
50. Liu W., Wu H., Chen L., Wen Y., Kong X., Gao W.Q. Park7 interacts with p47(phox) to direct NADPH oxidase-dependent ROS production and protect against sepsis. *Cell Res.* 2015; 25 (6): 691-706. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2015.63>. PMID: 26021615
51. Benmohamed F., Medina M., Wu Y.Z., Maschalidi S., Jouvion G., Guillemot L., Chignard M., Manoury B., Touqui L. Toll-like receptor 9 deficiency protects mice against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90466. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090466>. PMID: 24595157
52. Osburn W.O., Kensler T.W. Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. *Mutat. Res.* 2008; 659 (1-2): 31-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.006>. PMID: 18164232
53. Hai Dang N., Choo Y.Y., Tien Dat N., Hoai Nam N., Van Minh C., Lee J.H. 7-Methoxy-(9H- β -carbolin-1-yl)-(E)-1-propenoic acid, a β -carboline alkaloid from *Eurycoma longifolia*, exhibits anti-inflammatory effects by activating the Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *J. Cell Biochem.* 2016; 117 (3): 659-670. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.25315>. PMID: 26291957
54. Lim R., Barker G., Lappas M. The transcription factor Nrf2 is decreased after spontaneous term labour in human fetal membranes where it exerts anti-inflammatory properties. *Placenta.* 2015; 36 (1): 7-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.004>. PMID: 25468547
55. Li H., Zhao J., Chen M., Tan Y., Yang X., Caudle Y., Yin D. Toll-like receptor 9 is required for chronic stress-induced immunosuppression. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (1): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000354610>. PMID: 24080854
56. Rose W.A. 2nd, Sakamoto K., Leifer C.A. TLR9 is important for protection against intestinal damage and for intestinal repair. *Sci. Rep.* 2012; 2: 574. <http://dx.doi.org/10.1038/srep00574>. PMID: 22893852
57. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A., Mannava S., Bianchi-Smiraglia A., Bogner P.N., Wawrzyniak J.A., Foley C., Leonova K.I., Grimm M.J., Moparthy K., Ionov Y., Wang J., Liu S., Sexton S., Kandel E.S., Bakin A.V., Zhang Y., Kaminski N., Segal B.H., Nikiforov M.A. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9. *Mol. Cell.* 2014; 53 (6): 916-928. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.033>. PMID: 24613345

Поступила 19.03.16

Submitted 19.03.16

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

ТОРМОЗНЫЕ ИНТЕРНЕЙРОНЫ НЕОКОРТЕКСА ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ

В. А. Акулинин, С. С. Степанов, А. В. Мыщик, А. С. Степанов, В. С. Разумовский

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

Inhibitory Interneurons of The Human Neocortex after Clinical Death

V. A. Akulinin, S. S. Stepanov, A. V. Mytsik, A. S. Stepanov, V. S. Rasumovsky

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

Цель: изучение количества и структуры интернейронов в разных областях коры головного мозга человека после остановки сердца (клиническая смерть).

Материал и методы. Основная группа ($n=7$, мужчины) пациенты, пережившие остановку сердца и умершие позже (через 7–10 и 70–90 сут) от повторной острой сердечной недостаточности. Контрольная группа ($n=4$, мужчины) погибшие в результате несчастных случаев. С использованием световой и конфокальной микроскопии проведен гистологический и морфометрический анализ 420 полей зрения неокортекса (окраска по Ниссли, на кальбиндин D28k и нейропептид Y).

Результаты. У умерших обеих групп подтвердили наличие в неокортексе всех главных типов интернейронов (корзинчатые, клетки Мартинотти и нейроглиаформные интернейроны), в соответствии с морфологией их тел и дендритных отростков. При этом количество кальбиндин- и NPY-позитивных нейронов неокортекса было одинаковым в контроле и в постреанимационном периоде. Однако, поля кальбиндин- и NPY-позитивных структур, включая тела нейронов и их дендриты, были значительно больше в образцах основной группы, чем в контроле. Максимальное увеличение общей площади кальбиндин-позитивных структур наблюдалось через 90 сут после клинической смерти. Площадь NPY-позитивных структур была больше, чем в контроле, уже через 7 сут после оживления и осталась на этом уровне через 90 сут.

Вывод. Наши находки свидетельствуют об увеличении после клинической смерти экспрессии кальбиндина и NPY в неокортексе человека, что рассматривается как компенсаторная реакция неповрежденных тормозных корковых интернейронов, направленная на защиту мозга от ишемии.

Ключевые слова: клиническая смерть; человек; неокортекс; тормозные интернейроны; кальбиндин D28k; нейропептид Y

Objective: to analyze the human neocortex interneurons (areas 4, 10, 17 and 21 by Brodmann) after cardiac arrest (clinical death).

Materials and methods. The main group included patients ($n=7$, men) who survived 7–10 days and 70–90 days after cardiac arrest and later died due to heart failure. The control group ($n=4$, men) included individuals after sudden fatal accidents. The morphometric and histological analysis of 420 neocortical fields (Nissl-staining, calbindin D28k, neuropeptide Y) was performed using light and confocal microscopy.

Results. We verified all main types of interneurons (Basket, Martinotti, and neurogliaform interneurons) in neocortex based on the morphology of their bodies and dendritic processes in both groups. The number of calbindin- and NPY-positive neurons in the neocortex was similar in the control and in the postoperative period. However, calbindin- and NPY-immunopositive structure fields including neuronal cell bodies and their dendrites were significantly more represented in neocortex of patients from the main group. Maximum increase in common square in the relative areas of calbindin-immunopositive structures was observed 90 days after ischemia. The

Адрес для корреспонденции:

Виктор Акулинин
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

Correspondence to:

Mr. Victor Akulinin
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

squares of NPY-immunopositive fields became larger seven days after resuscitation and remained increased on 90th day post-resuscitation.

Conclusion. Our findings demonstrate an increase of calbindin and NPY expression in human neocortex after clinical death, which can be explained by a compensatory reaction of undamaged inhibitory cortical interneurons directed to protect brain from ischemia.

Key words: clinical death; man; neocortex, inhibitory interneurons, calbindin D28k; neuropeptide Y

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-24-36

Введение

Наличие тормозных интернейронов показано во всех без исключения слоях неокортекса, где они являются постоянным компонентом локальных межнейронных цепей [1]. Форма и размеры тела, характер разветвления и длина отростков различных интернейронов существенно отличаются и, вероятно, зависят от функции конкретного нейрона [2, 3].

В неокортексе млекопитающих тормозные интернейроны представляют собой разнородную популяцию непиримидных клеток, содержащих медиатор ГАМК, комедиаторы и нейропептиды (соматостатин, кальбиндин, парвальбумин, кальренин, холецистокинин и нейропептид Y) [3–6]. ГАМК-эргические тормозные интернейроны коры в нейрохимическом отношении неодинаковы. В неокортексе 20–25% интернейронов экспрессирует парвальбумин, 45–50% — кальренин и 20–25% — кальбиндин [3].

По данным С. Aoki и V. M. Pickel [7], в коре головного мозга нейропептид Y (NPY) содержится преимущественно в тормозных интернейронах и составляет 1–2% всех ее нейронов. Следовательно, идентификация NPY может быть использована для анализа корковых тормозных интернейронов [3, 8]. Таким образом, антитела к кальбиндину и NPY могут использоваться для идентификации тормозных интернейронов коры головного мозга человека [9, 10].

Прошлые молекулярные и морфометрические исследования показали существенную роль как возбуждающих, так и тормозных интернейронов в реакции и реорганизации корковой и субкортикальной сетей после повреждения головного мозга и в развитии патологии головного мозга [4, 11, 12].

Цель исследования — изучение количества и структуры интернейронов в разных областях коры головного мозга человека после остановки сердца (клиническая смерть).

Материал и методы

В исследование были включены мужчины ($n=11$, возраст — 58–70 лет) без предшествующих неврологических заболеваний. Основная группа состояла из семи пациентов, перенесших остановку сердца (клиническая смерть), успешно реанимированных и умерших

Introduction

The presence of inhibitory interneurons has been previously demonstrated in all layers of neocortex as a constant component of local interneuron networks [1]. The shape, body size, character of branching, and the length of processes in various interneurons are significantly different and depend on specific neuron function [2, 3].

In the mammalian neocortex, the inhibitory interneurons are present by a heterogeneous population of non-pyramidal cells, containing GABA neurotransmitters, co-mediators, and neuropeptides (somatostatin, calbindin, parvalbumin, calretinin, cholecystokinin, and NPY) [3–6]. GABA-ergic inhibitory cortical interneurons are non-homologous in neurochemical aspect. About 20–25% of interneurons in neocortex express parvalbumin, 45–50% express calretinine, and 20–25% of them express calbindin [3].

According to Aoki et al [7], cortical inhibitory interneurons contain mainly NPY and constitute 1–2% of all neurons in neocortex. Therefore, the identification of NPY can be used to analyze cortical inhibitory interneurons [3, 8]. Thus, Cal and NPY antibodies can be used for identification of inhibitory interneurons in the human cerebral cortex [9, 10].

Previous molecular and morphometric studies showed the significant roles of both excitatory and inhibitory interneurons in reaction and reorganization of cortical and subcortical network after brain injury and in developmental brain pathology [4, 11, 12].

The purpose of this study was analyze the amount and structure of interneurons in different human neocortical areas after cardiac arrest (clinical death).

Materials and Methods

Patients without previous history of neurologic disease were included in the study. 11 patients (males, age 58–70 years) were investigated. The group of interest, patients with the clinical death, included seven patients who had suffered from cardiac arrest and successfully resuscitated; later these patients died from an acute fatal cardiac failure 7–10, 70–90 days after clinical death. In all cases the resuscitation included artificial ventilation, oxygen, and medications to enhance cardiac function. Four patients who died from accidents served as controls. The study protocol was approved by the ethical committee of the Omsk State Medical University [13].

Original Observation

позже в результате острой сердечной недостаточности через 7–10 и 70–90 сут после клинической смерти. Во всех случаях реанимация включала искусственную вентиляцию легких и лекарственные препараты, усиливавшие функцию сердечной деятельности. Контрольная группа ($n=4$) состояла из погибших в результате несчастных случаев. Исследовательский протокол одобрен этическим комитетом Омского государственного медицинского университета [13].

Стволовые функции головного мозга были восстановлены у пациентов в течение 2–3 минут после реанимации. Затем пациенты были транспортированы в палаты интенсивной терапии, где постоянно контролировали и поддерживали в пределах нормальных значений основные физиологические параметры. Согласие на забор тканей получено у родственников.

Аутопсийный материал взят в течение первых 24 часов с момента констатации биологической смерти. Были исследованы двигательная (поле 4), височная (поле 21), лобная (поле 10) и зрительная (поле 17) кора головного мозга (КГМ). Фрагменты тканей в подготовительном блоке размером $20 \times 10 \times 10$ мм погружали в 4% раствор параформальдегида с 0,1 М фосфатным буфером при pH 7,4 и хранили в этом растворе в холодильнике при температуре 4°C. Срезы толщиной 10 м делали во фронтальной плоскости через все слои коры на замораживающем криостате (Cryostat, Leica, Germany). Часть срезов была окрашена по Нисслю (крезилвиолет) для визуализации слоев и общей послойной морфометрической характеристики нейронов КГМ.

После преинкубации в фосфатном буфере срезы обрабатывали для непрямой иммунофлуоресценции с использованием первичных моноклональных антител (Calbindin D28k; SWant, Swiss antibodies, Switzerland, diluted 1:400 and Neuropeptide Y, NPY; Sigma Chemicals, St. Louis, USA; diluted 1:8000). Затем срезы инкубировали со вторичными антителами (Sigma) в разведении 1:200 в 0,1 М фосфатном буфере, содержащим 0,3% Тритон X100, в течение 2–3 ч при комнатной температуре. После промывки срезы инкубировали с FITC-конъюгированным стрептавидином (Amersham, Buckinghamshire, UK) в разведении 1:200 в темноте в течение 1–2 ч при комнатной температуре, промывали в фосфатном буфере. Затем все срезы монтировали на предметные стекла с глицерином.

Иммуногистохимические препараты просматривались на BioRad MRC 600 конфокальном лазерном сканирующем микроскопе, присоединенном к флуоресцентному микроскопу Nikon FXA. Оптимальные условия для выявления иммунофлуоресценции были следующие: увеличение линзы — $\times 20$ (объектив Nikon; Fluor 1.30), шаг просмотра срезов — $2 \mu\text{m}$, увеличение поля — 3, средняя плотность — 1, режим быстрого просмотра, 10 просмотров каждого среза с помощью фильтров Kalman с коэффициентом 3 и размером блока $1/4$, сохранение в памяти компьютера. Область сканирования составляла 140×125 мкм (17500 мкм²) на уровне III и V слоя КГМ. Разрешение матрицы — $0,48 \times 0,48$ мкм, область изображения — 384×256 пикселей. Иммунофлуоресценция и липофусциновая флуоресценция сначала проводилась с использованием фильтра 488 DF 10 через первый канал «зеленый» с получением изображения 5–10-ти Z-серийных участков, которые сохранялись в файлах на лазерных дисках. Затем КЛСМ воз-

The patient's brain stem functions have been recovered in 2–3 minutes after resuscitation. Then the patients were transferred to the intensive care unit, basic physiological parameters were monitored continuously and maintained within the normal ranges. The agreement for tissue collection was received from relatives.

Autopsy material was obtained within the first 24 hours after biological death ascertaining. Motor (area 4), temporal (area 21), frontal (area 10) and visual (area 17 by Brodmann) cortices were investigated. A small preparation block of each cortical area $20 \times 10 \times 10$ mm was immediately immersed in 4% paraformaldehyde based 0.1 M phosphate buffer (PB) at pH 7.4 and stored in this fixative at 4°C till further processing from three to seven days. The cortical specimens were serially sectioned perpendicular to the pial surface using freezing Cryostat at $10 \mu\text{m}$ (Cryostat, Leica, Germany). A sample of the frozen sections were stained with Nissl-stain to visualize the basic cortical anatomy.

After preincubation in 5% non-fat milk in PBS for 1 h in a free floating condition, sections were incubated for indirect immunofluorescence with primary monoclonal antibody (Calbindin D28k; SWant, Swiss antibodies, Switzerland, diluted 1:400 and Neuropeptide Y, NPY; Sigma Chemicals, St. Louis, USA; diluted 1:8 000) in PBS containing solution for 12 h at room temperature. After three 15-min washes with PBS, the sections were incubated with biotinylated anti-mouse (Sigma) secondary antibody diluted 1:200 in 0.1 M PBS containing 0.3% Triton X100 solution for 2–3 h at a room temperature. Following three additional washes, the tissue sections were incubated with FITC-conjugated streptavidin (Amersham, Buckinghamshire, UK) diluted 1:200 in dark for 1–2 h at room temperature. Afterward, three 15-min washes with PBS were performed. All sections were installed on a microscope glass slide and coverslipped with glycerol in PBS.

Sections were examined using a BioRad MRC 600 confocal laser microscope (CLSM) attached to Nikon FXA fluorescent microscope. Argon and krypton mixed gas laser with filters for FITS 488 DF 10, and 568 DF 10 were used. The optimal conditions for CLSM imaging of immunofluorescence and lipofuscin were the following: lens magnification of $\times 20$ (Nikon objective; Fluor 1.30), the optical sections scanned with a regular increments of $2 \mu\text{m}$, zoom factor of 3, neutral density of 1, and fast speed scanning regime was applied. Each optical section stored in the computer memory was the result of 10 scans by Kalman filtering, with a division factor of 3 and box size was equal to $1/4$. The scanned area was $140 \times 125 \mu\text{m}$, a matrix resolution was equal to $0.48 \times 0.48 \mu\text{m}$, and an image area was 384×256 pixels at level III and V of the cerebral cortex. Immunofluorescence and lipofuscin fluorescence were initially carried out using 488 DF filter through the first «green» channel with a certain number of 5–10 CLMS Z-series frames stored in files on laser CD discs. Afterward, CLSM was returned to its original position and the same area was studied for lipofuscin with 568 DF 10 filter through the second «red» channel and the corresponding Z-series frames were also stored. The morphometric analysis was performed using «ImageJ 1.46» software.

Interneurons were identified on the basis of morphological criteria, established for this type of cells [14]. For immunohistochemical Cal detection, the typology of interneurons was determined by small perikaryon size with

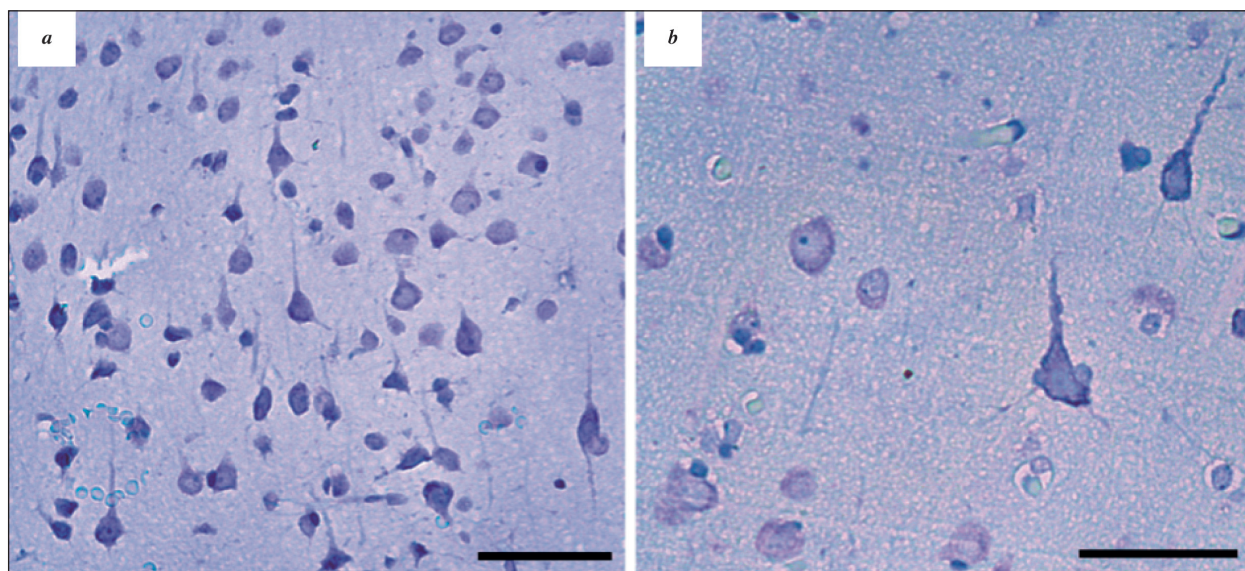


Рис. 1. Нейроны слоя III (а) и V (b) поля 10 лобной коры головного мозга пациентов контрольной группы.

Fig. 1. Neurons in layer III (a) and V (b) of area 10 frontal cerebral cortex of control group.

Note. Nissl stained. Fold $\times 10$ (a), $\times 40$ (b). Scale bar — 50 μm .

Примечание. Окраска по Нислю. Об. $\times 10$ (a) и $\times 40$ (b). Шкала — 50 мкм.

вращали в первоначальное положение и эту же область исследовали на липофусцин с фильтром 568 DF 10 через второй канал «красный», а соответствующие Z-участки также сохранялись. Морфометрический анализ провели с использованием программы «ImageJ 1.46».

Интернейроны идентифицировали на основании морфологических критериев, установленных для данного типа клеток [14]. При иммуногистохимическом выявлении кальбиндина (Cal) типология интернейронов определялась небольшой величиной перикариона с короткими радиальными дендритами. В ходе морфометрического анализа определяли общую численную плотность нейронов и относительную площадь (%) Cal- и NPY-позитивных структур (тела и отростки в нейропиле) в поле зрения микроскопа.

Препараты, окрашенные по Нислю, фотографировали с помощью микроскопа Leica DM 1000, делали цифровые микрофотографии (2048 $\times$ 1536 пикселей) на уровне III и V слоя КГМ. На полученных микрофотографиях проводили общую оценку основных типов непирамидных нейронов.

Для статистического анализа полученных результатов использовали программу STATISTICA 8.0. Проверку статистических гипотез проводили при помощи непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни (для парного сравнения), ANOVA Краскела-Уоллиса и Фридмана (для множественного сравнения). В каждом сравниваемом случае количество измерений и полей зрения клеток определялось требованиями выявления необходимой статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В КГМ лиц контрольной и основной группы преобладали нормо- и гиперхромные несморщенные нейроны, часть которых имела признаки различных уровней аутолитических изменений цитоплазмы.

short radial dendrites. During the morphometric analysis, total numerical density of Cal-immunoreactive neurons and relative density (%) of Cal-positive structures (bodies and processes in neuropile) were defined.

Images of specimens stained by Nissl were acquired by a Leica DM 1000 microscope as digital micrographs (2048 $\times$ 1536 pixels) of layers III and V of the cerebral cortex. General evaluation of the main types of the nonpyramidal neurons in the neocortex was conducted using the micrographs.

Results were analyzed using STATISTICA 8.0 software. The non-parametric *U*-Mann-Whitney test (for paired comparison) and Kruskal-Wallis ANOVA and Friedman ANOVA tests for multiple comparisons were used. In each compared case, the number of dimensions and cell fields were determined and differences were considered as statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Normochromic and hyperchromic non-shrunk neurons were predominantly seen in cerebral cortex of control and basic group. Different levels of autolytic changes were shown in the cytoplasm of most cells. The highest neuronal density was observed in cortical layer III in all studied sections (Fig. 1).

Cal- and NPY-immunopositive neurons were detected in all layers of studied cortical fields, with layer III showing the highest numbers. Cal staining was detected in both pyramidal and non-pyramidal neurons. The maximal quantity of Cal-positive pyramidal neurons was detected in cortical layer V (Fig. 2). The identification and classification of Cal-positive neurons by their cell body and processes mor-

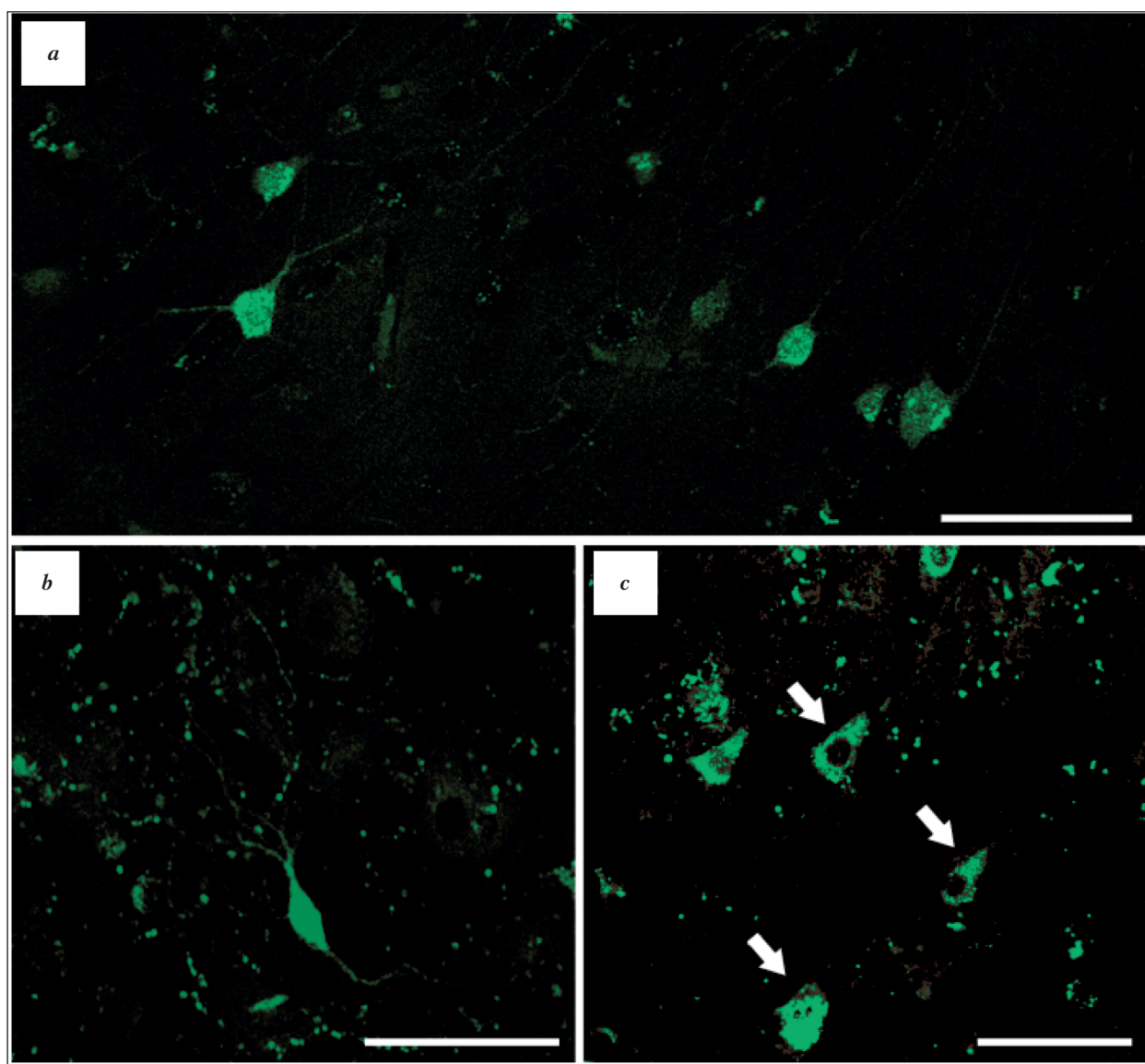


Рис. 2. Иммунофлуоресцентная маркировка кальбиндина D28k (*a, c*) и NPY (*b*) в теле и отростках нейронов слоя III (*a, b*) и V (*c*) коры большого мозга пациентов контрольной группы.

Fig. 2. Various types Cal- and NPY-positive neurons of a cerebral cortex in norm.

Note. Immunofluorescent marking of calbindin D28k (*a, c*) and neuropeptide Y (*b*) in the neuron body and processes of layer III (*a, b*) and V (*c*) of cerebral cortex of control group. *a* — area 21; *b, c* — area 4. Arrows — pyramidal neurons. Fold $\times 20$. Scale bar — 50 μm .

Примечание. *a* — поле 21 височной доли; *b, c* — поле 4 лобной доли. Об. $\times 20$. Стрелки — пирамидные нейроны. Шкала — 50 мкм.

Плотность клеток была существенно выше в слое III всех изученных полей неокортекса (рис. 1).

Cal- и NPY-позитивные нейроны выявляли во всех слоях изученных полей неокортекса, но преобладали в слое III. Кальбиндин выявляли в пирамидных и непирамидных нейронах. При этом максимальное количество верифицируемых Cal-позитивных пирамидных нейронов отмечалось в слое V КГМ (рис. 2). Однако только часть Cal-позитивных клеток можно было верифицировать по форме тела, отростков и отнести к какому-то определенному типу нейронов. Это было связано с тем, что флуоресцирующая метка в цитоплазме плохо идентифицируемых нейронов

phology was partial, secondary to the irregularity of fluorescent mark spreading in cytoplasm of some neurons. The marks appeared as single granules, or their aggregates, without coloring of cytoplasmic and/or the neuronal contours. Moreover, in a substantial part of Cal-positive cells, their processes were not detected, which complicated the cell discrimination (Fig. 2).

Among the clearly verified Cal-positive non-pyramidal cells, we observed predominantly basket cells, Martinotti cells and neurogliomorphic interneurons. In the most cases, there were more intense fluorescence in layer III (Fig. 3).

NPY allows to verify exactly the bodies of interneurons only and their long processes in neu-

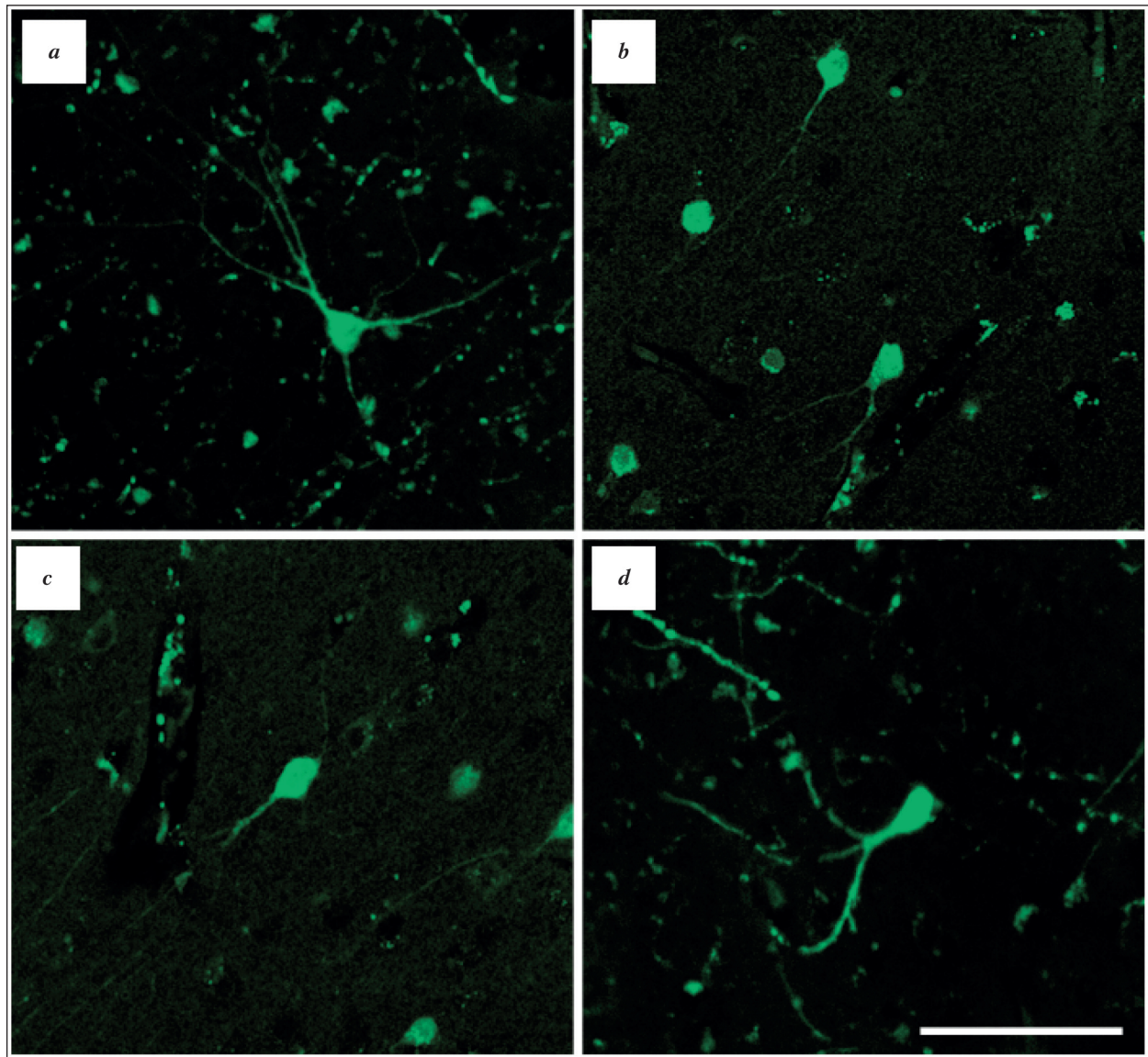


Рис. 3. Основные морфотипы интернейронов коры головного мозга пациентов контрольной группы.

Fig. 3. Basic types of interneurons in cerebral cortex in norm (control group).

Note. *a* — neurogliophoric cell, area 17 layer III (NPY); *b* — neurogliophoric cell, area 17 layer III, calbindin D28k; *c* — bipolar Martinotti cells, area 17 layer III, calbindin D28k; *d* — big basket-neuron, area 17 layer III (NPY). Fold $\times 20$. Scale bar — 50 μm .

Примечание. *a* — нейроглиоформная клетка, 17 поле затылочной доли, слой III (NPY); *b* — нейроглиоформная клетка, 17 поле затылочной доли, слой III, кальбиндин D28k; *c* — биполярные клетки Мартинотти, 17 поле затылочной доли, слой III, кальбиндин D28k; *d* — большой корзинчатый нейрон, 17 поле затылочной доли, слой III (NPY). Об. $\times 20$. Шкала — 50 мкм.

распределялась неравномерно, единичными гранулами или агрегатами гранул, не повторяющих в совокупности контуры нейронов. Кроме того, в значительной части Cal-позитивных клеток не выявляли их отростки, что так же затрудняло дискриминацию клеток (рис. 2).

Среди четко верифицируемых Cal-позитивных тормозных интернейронов различных полей КГМ преобладали корзинчатые клетки, клетки Мартинотти и нейроглиоформные интернейроны. В слое III, как правило, в этих интернейронах выявлялась более интенсивная флуоресценция маркера (рис. 3).

rope. There is an opportunity to evaluate the exact amount of NPY in concrete cortex area by square of mark in unit of area of sight using ImageJ 1.46 (Fig.4).

A large numbers of hyperchromic wrinkled (dehydrated) cells and shadow-cells were detected in the group of interest. These morphologic changes accompanied by a different intraneuronal spreading of immunohistochemical calbindine marker (Fig. 5).

There were numerous cells with compact marker aggregates and some neurons with diffusely distributed fine fluorescent particles (20–25%, 95% CI). Basket-cells, Martinotti and neurogliomorph cells were the dominant interneurons in the neocor-

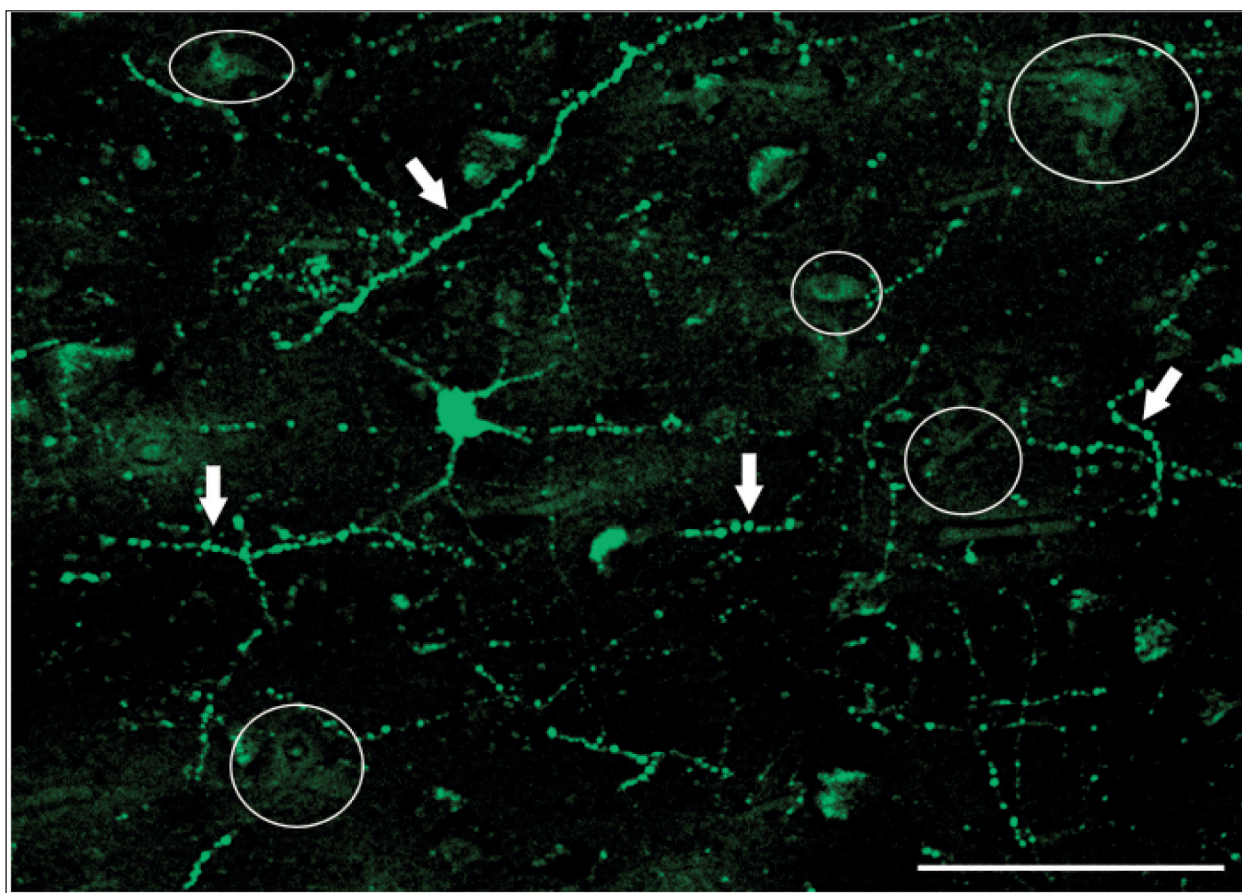


Рис. 4. Тело и отростки (стрелка) NPY-позитивных нейронов в норме.

Fig. 4. Features of distribution NPY in interneurons bodies and processes in norm.

Note. Layer III, fields 4 frontal shares of the control group patient. ($\times 20$). Cells, that don't contain NPY, are identified as pale formations (inside the ovals). The area of immunofluorescence marking is 3,5% field of vision. Fold $\times 20$. Scale bar — 50 μm .

Примечание. Слой III поля 4 лобной доли больных контрольной группы. Об. $\times 20$. Клетки, не содержащие NPY, выявляются в виде бледных образований (внутри овалов). Площадь иммунофлуоресцентной метки составляет 3,5% поля зрения. Шкала — 50 мкм.

NPY позволял отчетливо верифицировать тела только интернейронов и их длинные отростки в нейропиле. Это давало возможность точно оценивать количество нейروпептида в конкретном поле КГМ по площади метки на единицу площади поля зрения, используя программу ImageJ 1.46 (рис. 4).

В основной группе (после клинической смерти) выявлено большое содержание гиперхромных сморщенных (дегидратированных) клеток и клеток-теней. Эти морфологические изменения сопровождались изменениями внутринейронального распределения флуоресцирующего маркера кальбиндина (рис. 5).

Увеличивалось количество клеток с глыбчатым компактным распределением маркера и клеток с незначительным количеством диффузно распределенных мелких флуоресцирующих частиц (20–25%, доверительный интервал). Среди хорошо верифицируемых нейронов, как и в контроле, после клинической смерти преобладали корзинчатые клетки, клетки Мартинотти и

tex after acute ischemia as well as in control group (85–95%, 95% CI).

Comparative morphometrical analysis in the control and the main groups showed no statistical changes in total numerical density of Cal- and NPY-positive neuron's bodies (Table 1).

There were a large number of various Cal-positive neurons in neocortex after clinical death (Fig. 5, a). Pyramidal neurons with increased total mark volume in cytoplasm in layer III & V after ischemia were detected. Due to them the relative area of Cal-immunoreactive structures in layer III&V of brain cortex was significantly larger after ischemic event, than in control group. These changes were detected 90 days after the cardiac arrest and resuscitation (Table 2); however, the total numerical density of Cal-positive neurons was not significantly changed (Table 2).

The numerical distribution of NPY interneurons was the same in different cortical fields of main and control group — the percentage of these cells was 1–2% of all Cal-positive neurons (Table 1). At

нейроглиоформные тормозные интернейроны (85–95%, доверительный интервал).

Сравнительный морфометрический анализ контрольной и основной группы показал, что общая численная плотность тел Cal- и NPY-позитивных нейронов у них статистически значимо не различалась (табл. 1).

После клинической смерти в КГМ было идентифицировано большое число разнообразных Cal-позитивных нейронов (рис. 5, *a*). Выявлены пирамидные нейроны с увеличенной площадью общей метки в цитоплазме в слоях III и V после ишемии. За счет них относительная площадь Cal-позитивных структур в слоях III и V различных полей КГМ в основной группе была статистически значимо выше, чем в контроле. Особенно это было характерно через 90 сут после оживления (табл. 2). При этом общая численная плотность Cal-позитивных нейронов статистически значимо не различалась (табл. 1).

Количественное распределение интернейронов с NPY было одинаковым в различных корковых полях контрольной и основной группы — доля этих клеток составляла 1–2% от всех Cal-позитивных нейронов (табл. 1). При этом относительная площадь NPY-позитивных структур (перикарион, отростки) во всех изучаемых полях основной группы была статистически значимо больше (табл. 2).

Существует два основных пути деструкции и смерти нейронов после острой ишемии головного мозга: некроз и апоптоз [15, 16]. Центральную роль в этих процессах играет внутриклеточная концентрация ионов кальция, уровень которого повышается при ишемии и продолжает увеличиваться в постишемическом периоде [16–18]. Внутриклеточное содержание ионов кальция прямо связано с метаболическим состоянием и активностью нейронов. Нормальные жизненные функции нейронов и электрофизиологические процессы возможны при концентрации внутриклеточного кальция менее 180 нМ. Повышение концентрации Ca^{2+} до 180–500 нМ обычно ведет к долгосрочной депрессии синаптической передачи и долгосрочному потенцированию. Концентрация более 600 нМ блокирует пластические механизмы и активирует гибель клетки [19].

Кальбиндин, будучи кальций-связывающим белком буферного типа, играет роль нейропротективного агента, регулируя внутриклеточный уровень кальция [20–22].

Роль кальбиндина, как одного из самых ранних маркеров ишемического повреждения, была изучена на ряде экспериментальных моделей острой ишемии и в постишемическом периоде [20, 23, 24]. Показано, что уровень кальбиндина снижался в течение 2–3 суток с момента ишемического инсульта, а максимальное снижение его

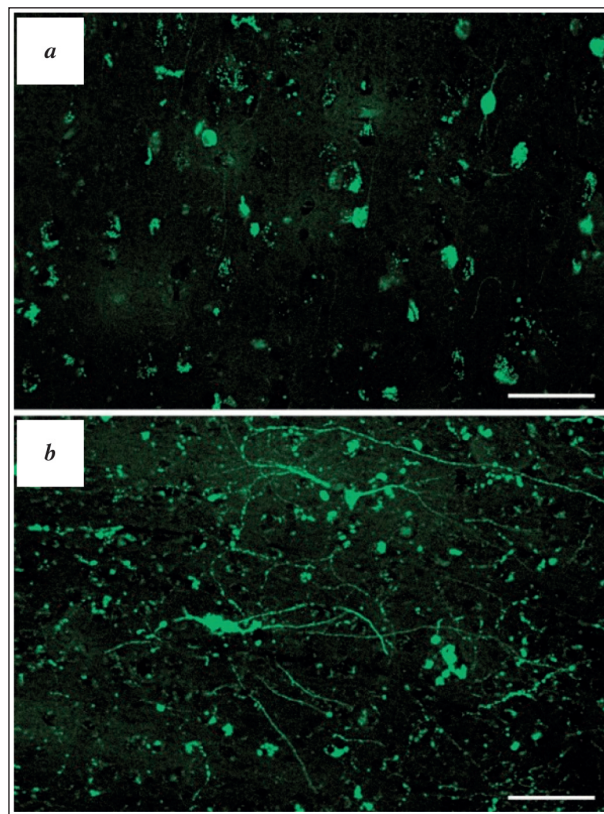


Рис. 5. Иммунофлуоресцентная маркировка кальбиндина D28k (*a*) и NPY (*b*) в теле и отростках интернейронов слоя III коры головного мозга пациентов основной группы (клиническая смерть).

Fig. 5. The high maintenance calbindin D28k (*a*) and NPY (*b*) in the interneurons body and processes of layer III of cerebral cortex of the patients main group (clinical death).

Note. *a* — area 21 of temporal cortex, 7 days after cardiac arrest, *b* — area 21 of temporal cortex, 90 days after cardiac arrest. Scale bar — 50 μm .

Примечание. *a* — поле 21 височной доли, 7 сут, *b* — поле 21 височной доли, 90 сут. Шкала — 50 мкм.

the same time, the relative area of NPY-immunoreactive structures (perikarion, processes) was statistically significant higher in all studied fields (Table 2).

There are two main kinds of neuronal destruction and death after acute brain ischemia: necrosis and apoptosis [15, 16]. A pivotal factors in these processes include alterations in intracellular calcium ion concentration arising during ischemia, and progressing in post-resuscitation period [16–18]. Intracellular calcium ion homeostasis is strictly related to neuronal metabolism condition and activity. Neuronal vital functions and electrophysiological processes are possible at intracellular calcium concentration less than 180 нМ. Elevation of Ca^{2+} concentration (180–500 нМ) typically leads to long-term depression of synaptic transmission and long-term potentiation. The concentration more than 600 нМ blocks plasticity mechanisms and activates the cell destruction [19].

Таблица 1. Общая численная плотность (на 0,1 мм²) Cal- и NPY-позитивных перикарионов в различных полях коры головного мозга человека в норме и после клинической смерти, Me (Ql-Qu).

Table 1. Total numerical density (on 0.1 mm²) of Cal- and NPY-positive perikaryons in various human brain cortex fields in norm and after clinical death, Me (Ql-Qu).

Neocortex area, Brodman	Control group, <i>n</i> =4	Postreanimation period	
		7 days, <i>n</i> =4	90 days, <i>n</i> =3
Calbindin, layer III			
4	25.0 (24.2–28.5)	21 (12.2–26.0)	16.5 (14.5–25.2)
10	22.2 (17.1–26.4)	19.5 (14.5–23.0)	18.7 (13.0–23.0)
17	19.5 (18.0–28.5)	17.0 (12.3–20.5)	15.5 (12.0–20.0)
21	26.5 (23.0–28.5)	20.5 (15.0–27.0)	18.0 (11.5–26.6)
ANOVA, df=3	χ^2 =4.3; <i>P</i> =0.2	χ^2 =4.5; <i>P</i> =0.2	χ^2 =2.1; <i>P</i> =0.6
Calbindin, layer V			
4	11.0 (10.2–17.4)	10.5 (10.0–13.3)	10.0 (9.5–12.0)
10	17.5 (16.5–18.0)	13.0 (11.2–18.0)	15.0 (11.0–18.5)
17	16.5 (15.5–17.5)	15.0 (11.0–17.5)	14.5 (12.0–16.5)
21	15.0 (14.0–20.5)	14.5 (14.0–16.5)	13.0 (11.0–17.0)
ANOVA	χ^2 =3.5; <i>P</i> =0.3	χ^2 =3.8; <i>P</i> =0.3	χ^2 =0.2; <i>P</i> =0.9
Neuropeptide Y, layer III			
4	0.26 (0.12–0.29)	0.23 (0.17–0.26)	0.20 (0.12–0.30)
10	0.22 (0.15–0.27)	0.21 (0.16–0.23)	0.17 (0.15–0.25)
17	0.19 (0.17–0.26)	0.22 (0.20–0.27)	0.15 (0.14–0.28)
21	0.28 (0.21–0.29)	0.24 (0.22–0.28)	0.20 (0.18–0.31)
ANOVA	χ^2 =2.5; <i>P</i> =0.4	χ^2 =4.6; <i>P</i> =0.2	χ^2 =2.0; <i>P</i> =0.8

Note. The differences in comparison with control group, previous term (Mann-Whitney criterion, $P>0.05$) and between fields (Friedman ANOVA, $P>0.05$) were insignificant. The material is presented as the median (Me), the lower (Ql) and the upper (Qu) quartiles.

Примечание. Также для таблицы 2: Neocortex area, Brodman — поля неокортекса по Бродману; Control group — контрольная группа; Postreanimation period, days — постреанимационный период, сутки; Calbindin — кальбинди; Neuropeptide — нейропептид; layer — слой. Различия в сравнении с контролем, предыдущим сроком (критерий Манна-Уитни, $p>0.05$) и между полями (ANOVA Фридмана, $p>0.05$) статистически незначимы. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Ql) и верхний (Qu) квантили.

уровня регистрировалось на 3 сут после ишемии [25]. Большая устойчивость к ишемическому воздействию отмечалась у нейронов, содержащих кальбиндин. Нейроны, которые не содержали кальбиндин были особенно предрасположены к необратимым ишемическим повреждениям [26].

В то время как существуют сведения в поддержку роли кальбиндина как нейропротектора в экспериментальных моделях, исследования с использованием человеческого материала не проводились. Также не ясно, есть ли разница в изменении количества и плотности Cal-позитивных нейронов в различных областях КГМ в течение постреанимационного периода.

Как было показано ранее, в КГМ человека при иммуногистохимическом выявлении кальбиндин обнаруживается в непиримидных, мелких (слой III) и крупных (слой V) пиримидных нейронах, а большая часть NPY содержится в непиримидных ГАМК-ергических (тормозных) интернейронах [7, 12]. В нашем исследовании получены аналогичные данные. Среди хорошо верифицируемых нейронов в контроле и после клинической смерти выявлено преобладание корзинчатых клеток, клеток Мартинотти и нейроглиоформных тормозных интернейронов.

После травматических и/или ишемических воздействий на головной мозг экспериментальных животных происходит реорганизация тормозных и возбуждающих нейронных систем неокортекса. Было показано, что после черепно-мозговой трав-

Calbindin, being a 'buffer'-type calcium-binding protein, acts as a neuroprotective agent by regulation of intracellular calcium homeostasis [20–22].

The role of calbindin, as one of the earliest markers of ischemic damage, has been studied in a number of experimental models of acute ischemia and in the post-resuscitation period [20, 23, 24]. It was shown that the level of calbindin decreases in 2–3 days after hypoxic/ischemic insult and the maximal reduction of calbindin level occurs 3 days after ischemia [25]. High resistance to ischemic exposure has been determined in neurons containing calbindin. Neurons which do not contain calbindin are particularly predisposed to irreversible ischemic damage [26].

Whereas evidence supporting the calbindin's role as a neuroprotective agent in experimental models exists, no studies using human samples have been published. It is also not clear if there is any difference in pattern changes of Cal-containing neurons amount and density in different cortical areas during post-resuscitation period.

As it was shown previously in human neocortex by immunohistochemical analysis [7, 12], calbindin was distributed predominantly in non-pyramidal, small (layer III) and large (layer V) pyramidal neurons and the greater part of NPY was shown in non-pyramidal interneurons (inhibitory, GABA-ergic). Similar data were received in a current study: Basket cells, Martinotti cells and neurogliaform inhibitory

Таблица 2. Относительная площадь (% поля зрения) Cal- и NPY-позитивных структур в слое III различных отделов неокортекса человека в контроле и после клинической смерти, Me (Ql-Qu).**Table 2. The relative area (% of fieldview) of Calbindin- and NPY-positive structures in a layer III of various neocortex sections in control group and after clinical death, Me (Ql-Qu).**

Neocortex area, Brodman	Control group, <i>n</i> =4	Postreanimation period	
		7 days, <i>n</i> =4	90 days, <i>n</i> =3
Calbindin			
4	2.5 (1.7–2.9)	2.4 (2.1–3.0)	3.5 (3.1–3.7) <i>P</i> =0.03* <i>P</i> =0.03#
10	1.7 (1.5–2.3)	2.6 (2.1–2.9) <i>P</i> =0.04*	3.4 (3.0–3.8) <i>P</i> =0.02* <i>P</i> =0.04#
17	2.0 (1.6–2.7)	3.0 (2.7–3.6) <i>P</i> =0.04*	3.1 (2.5–3.2) <i>P</i> =0.02*
21	1.9 (1.6–2.5)	2.7 (2.8–3.7) <i>P</i> =0.04*	2.9 (2.4–3.3) <i>P</i> =0.03*
Neuropeptide Y			
4	3.2 (2.5–4.2)	5.1 (4.3–7.8) <i>P</i> =0.02*	6.0 (5.3–7.2) <i>P</i> =0.01*
10	3.3 (2.6–4.3)	5.4 (5.0–6.4) <i>P</i> =0.02*	6.8 (5.5–7.7) <i>P</i> =0.01* <i>P</i> =0.04#
17	3.1 (2.9–4.0)	5.2 (5.1–8.3) <i>P</i> =0.03*	5.8 (5.1–7.3) <i>P</i> =0.01*
21	2.5 (2.1–4.1)	5.0 (4.7–7.7) <i>P</i> =0.03*	6.5 (5.2–7.9) <i>P</i> =0.01*

Note. * — the differences are statistically significant in comparison to control and # — in comparison with the previous term, $P < 0.05$ (Mann-Whitney criterion). There are no statistically significant differences between fields (Friedman ANOVA, $P < 0.05$). The material is presented as the median (Me), the lower (Ql) and the upper (Qu) quartiles.

Примечание. * — различия в сравнении с контролем и # — предыдущим сроком статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни). Между полями статистически значимых различий не выявлено (ANOVA Фридмана, $p > 0,05$). Материал представлен как медиана (Me), нижний (Ql) и верхний (Qu) квартили.

мы в зоне ишемической полутени увеличивается количество Cal-позитивных пирамидных нейронов в слое III и непиримидных нейронов в слое IV [12]. В экспериментальных исследованиях выявлено увеличение экспрессии кальбиндина в нейронах после ишемии [24] и деафферентации [27]. Увеличение количества и большая сохранность Cal-позитивных нейронов рассматривается как результат компенсаторной экспрессии белков, регулирующих внутриклеточную концентрацию ионов кальция, играющих ключевую роль в инициации механизмов некроза и апоптоза [3, 8, 12, 28, 29].

Нами установлено, что после клинической смерти количество Cal-позитивных нейронов статистически значимо не отличалось от контрольного уровня. Изменялся лишь размер и характер распределения флуоресцирующих меток в цитоплазме нейронов. На фоне высокого содержания гиперхромных сморщенных нейронов увеличивалось количество клеток с грубыми конгломератами меток кальбиндина. Кроме того, появлялись гипертрофированные Cal-позитивные нейроны. Морфометрический анализ показал увеличение в постреанимационном периоде относительной площади Cal-позитивных структур. Все это, вероятно, свидетельствовало о том, что популяция различных Cal-позитивных нейронов (пирамид-

interneurons were predominantly accumulated in control group and after clinical death.

Traumatic and/or ischemic brain injury in experimental animal model caused reorganization of inhibitory and excitatory neuronal systems of the neocortex. The number of Cal-positive pyramidal neurons in a layer III and non-pyramidal neurons in layer IV increased in the ischemic penumbra after craniocerebral injury [12]. In experimental studies calbindin expression was increased in neurons after ischemia [24] and deafferentation [27]. Increasing number and integrity of Cal-positive neurons was considered as a result of compensatory expression of proteins regulating the intracellular concentration of calcium ions that contributed to necrosis and apoptosis mechanisms [3, 8, 12, 28, 29].

After global ischemia the number of Cal-positive neurons was stable in all analyzed cortical fields. The size of fluorescent particles and the type of their distribution in the neuron cytoplasm was the only observed difference. Post-resuscitation tissue exhibited both high content of the shrunken hyperchromatic neurons and elevated number Cal-labeled neurons. Moreover, hypertrophied labeled Cal-positive neurons have appeared. Morphometric analysis demonstrated an extension of the relative area of Cal-containing structures in patients underwent

ных и непирамидных) в меньшей степени подвержена необратимой деструкции и элиминации.

NPY один из биомаркеров корковых тормозных интернейронов. Анализ его распределения в КГМ после клинической смерти показал статистически значимое увеличение относительной площади NPY-позитивных структур. Это, вероятно, можно считать проявлением активации компенсаторных механизмов, которые сопровождаются усилением экспрессии ингибиторного нейропептида [7, 30–32]. Экспрессия NPY служит защитным механизмом от кальциевой перегрузки и эксайтотоксичности при перевозбуждении нейронов. Действие NPY может быть связано с влиянием на синаптические Y1- и Y2-рецепторы. В итоге уменьшается вход ионов кальция в нейрон во время возбуждения и подавляется выделение глутамата возбуждающего нейромедиатора [7, 33, 34].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об адаптационных и компенсаторных изменениях тормозных интернейронов нервной ткани неокортекса человека в постреанимационном периоде.

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. Зарзешский Ю.В., Мороз В.В., Волков А.В. Влияния иммуоактивных препаратов на функциональное восстановление мозга и стероидные гормоны в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 5-11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>
3. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45-53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>
4. Markram H., Toledo-Rodriguez M., Wang Y., Gupta A., Silberberg G., Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5 (10): 793-807. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1519>. PMID: 15378039
5. Kalinichenko S.G., Dudina Y.V., Motavkin P.A. Neurogliaform cells: neurochemistry, spatial arrangement, and their role in the neocortical inhibitory system. *Tsitologiya*. 2006; 48 (5): 508-514. PMID: 16893057
6. Druga R. Neocortical inhibitory system. *Folia Biol. (Praha)*. 2009; 55 (6): 201-217. PMID: 20163769
7. Rossignol E. Genetic and function of neocortical GABAergic interneurons in neurodevelopmental disorders. *Neural. Plast.* 2011; 2011: 649325. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/649325>. PMID: 21876820
8. Wenner P. Mechanisms of GABAergic homeostatic plasticity. *Neural. Plast.* 2011; 2011: 489470. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/489470>. PMID: 21876819
9. Calabresi P., Di Filippo M. A pathophysiological link between dystonia, striatal interneurons and neuropeptide Y. *Brain*. 2013; 136 (Pt 5): 1341-1344. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt096>. PMID: 23599388
10. Aoki C., Pickel V.M. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with GABAergic and non-GABAergic neurons. *J. Neurosci.* 1989; 9 (12): 4333-4354. PMID: 2687439
11. Maekawa S., Al-Sarraj S., Kibble M., Landau S., Parnavelas J., Cotter D., Everall I., Leigh P.N. Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study. *Brain*. 2004; 127 (Pt 6): 1237-1251. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh132>. PMID: 15130949

total brain ischemia. It could demonstrate that the population of various Cal-positive neurons (pyramidal and non-pyramidal) was less prone to irreversible destruction and elimination.

NPY is one of biomarkers of cortical inhibitory interneurons. The analysis of its distribution in cerebral cortex after clinical death showed a statistically significant increase in the relative area of immunoreactive structures. It could be presumably considered as a feature of activation of one of the compensatory mechanisms mediated by reinforced expression of the inhibitory neuropeptide [7, 30, 31, 32]. NPY expression serves as a protective mechanism for calcium overload and excitotoxicity during the overexciting of neurons. NPY action may be applied to Y1 and Y2 synaptic receptors. As a result, the entry of calcium ions into neuron during over excitation is reduced and and to glutamate release became inhibited [7, 33, 34].

Conclusion

Therefore, obtained data demonstrate the adaptive and compensatory changes of inhibitory interneurons of human neocortex in the post-resuscitation period.

References

1. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neirotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozghechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the expression of glial derived neurotrophic factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 59-68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ.]
2. Zarzhetsky Y.V., Moroz V.V., Volkov A.V. Vliyaniye immunoaktivnykh preparatov na funktsionalnoye vosstanovleniye mozga i steroidnye gormony v postreanimatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of immunoactive drugs on postresuscitation processes in the brain and steroid hormones. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 5-11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>. [In Russ.]
3. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh. Ekspressiya mozgovogo neirotroficheskogo faktora (BDNF) povyshayet ustoychivost neuronov k gibeli v postreanimatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 45-53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>. [In Russ.]
4. Markram H., Toledo-Rodriguez M., Wang Y., Gupta A., Silberberg G., Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5 (10): 793-807. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1519>. PMID: 15378039
5. Kalinichenko S.G., Dudina Y.V., Motavkin P.A. Neurogliaform cells: neurochemistry, spatial arrangement, and their role in the neocortical inhibitory system. *Tsitologiya*. 2006; 48 (5): 508-514. PMID: 16893057
6. Druga R. Neocortical inhibitory system. *Folia Biol. (Praha)*. 2009; 55 (6): 201-217. PMID: 20163769
7. Rossignol E. Genetic and function of neocortical GABAergic interneurons in neurodevelopmental disorders. *Neural. Plast.* 2011; 2011: 649325. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/649325>. PMID: 21876820
8. Wenner P. Mechanisms of GABAergic homeostatic plasticity. *Neural. Plast.* 2011; 2011: 489470. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/489470>. PMID: 21876819
9. Calabresi P., Di Filippo M. A pathophysiological link between dystonia, striatal interneurons and neuropeptide Y. *Brain*. 2013; 136 (Pt 5): 1341-1344. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt096>. PMID: 23599388
10. Aoki C., Pickel V.M. Neuropeptide Y in the cerebral cortex and the caudate-putamen nuclei: ultrastructural basis for interactions with

12. Lavenex P., Lavenex P.B., Bennett J.L., Amaral D.G. Postmortem changes in the neuroanatomical characteristics of the primate brain: the hippocampal formation. *J. Comp. Neurol.* 2009; 512 (1): 27-51. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.21906>. PMID: 18972553
13. Sharma V., Nag T.C., Wadhwa S., Roy T.S. Stereological investigation and expression of calcium-binding proteins in developing human inferior colliculus. *J. Chem. Neuroanat.* 2009; 37 (2): 78-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2008.11.002>. PMID: 19095058
14. De Almeida J., Mengod G. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT_{2A} receptors in human and monkey prefrontal cortex. *J. Neurochem.* 2007; 103 (2): 475-486. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04768.x>. PMID: 17635672
15. Buritica E., Villamil L., Guzman F., Escobar M.I., García-Cairasco N., Pimienta H.J. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2145-2155. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.0894>. PMID: 19645526
16. Akulinin V.A., Dahlstrom A. Quantitative analysis of MAP2 immunoreactivity in human neocortex of three patients surviving after brain ischemia. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (2): 373-378. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022401922669>. PMID: 12608711
17. Naegel J.R., Katz L.C. Cell surface molecules containing N-acetyl-galactosamine are associated with basket cells and neurogliaform cells in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1990; 10 (2): 540-557. PMID: 2303859
18. Raghupathi R., Graham D.I., McIntosh T.K. Apoptosis after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2000; 17 (10): 927-938. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2000.17.927>. PMID: 11063058
19. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res. Rev.* 2002; 39 (1): 55-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00157-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00157-1). PMID: 12086708
20. Berman R.F., Verweij B.H., Muizelaar J.P. Neurobehavioral protection by the neuronal calcium channel blocker ziconotide in a model of traumatic diffuse brain injury in rats. *J. Neurosurg.* 2000; 93 (5): 821-828. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.5.0821>. PMID: 11059664
21. Patterson M., Yasuda R. Signaling pathways underlying structural plasticity of dendritic spines. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (8): 1626-1638. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01328.x>. PMID: 21410464
22. Cormier K.J., Greenwood A.C., Connor J.A. Bidirectional synaptic plasticity correlated with the magnitude of dendritic calcium transients above a threshold. *J. Neurophysiol.* 2001; 85 (1): 399-406. PMID: 11152740
23. Klapstein G.J., Vietla S., Lieberman P.M., Gray P.A., Airaksinen M.S., Thoenen H., Meyer M., Mody I. Calbindin D28K fails to protect hippocampal neurons against ischemia in spite of its cytoplasmic calcium buffering properties: evidence from calbindin-D28k knockout mice. *Neuroscience.* 1998; 85 (2): 361-373. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00632-5). PMID: 9622236
24. Ghosh A., Greenberg M.E. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science.* 1995; 268 (5208): 239-247. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7716515>. PMID: 7716515
25. Morona R., González A. Pattern of calbindin-D28k and calretinin immunoreactivity in the brain of *Xenopus laevis* during embryonic and larval development. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521 (1): 79-108. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.23163>. PMID: 22678695
26. Goodman J.H., Wasterlain C.G., Massarweh W.F., Dean E., Sollas A.L., Sloviter R.S. Calbindin-D28k immunoreactivity and selective vulnerability to ischemia in the dentate gyrus of the developing rat. *Brain Res.* 1993; 606 (2): 309-314. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90999-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(93)90999-4). PMID: 8490723
27. Yenari M.A., Minami M., Sun G.H., Meier T.J., Kunis D.M., McLaughlin J.R., Ho D.Y., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Calbindin D28K overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2001; 32 (4): 1028-1035. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.4.1028>. PMID: 11283407
28. Rami A., Rabie A., Thomasset M., Kriegstein J. Calbindin D28K and ischemic damage of pyramidal cells in rat hippocampus. *J. Neurosci. Res.* 1992; 31 (1): 89-95. PMID: 1613825
29. Rami A., Rabie A., Winckler J. Synergy between chronic corticosterone treatment and cerebral ischemia in producing damage in noncalbindin-ergic neurons. *Exp. Neurol.* 1998; 149 (2): 439-446. <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1997.6729>. PMID: 9500960
30. Barbado M.V., Bricón J.G., Weruaga E., Porteros A., Arévalo R., Aijón J., Alonso J.R. Changes in immunoreactivity to calcium-binding proteins in the anterior olfactory nucleus of the rat after neonatal olfactory deprivation. *Exp. Neurol.* 2002; 177 (1): 133-150. <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.2002.7951>. PMID: 12429217
31. Desgent S., Boire D., Pito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience.* 2010; 171 (4): 1326-1340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.016>. PMID: 20937364
32. Fung S.J., Webster M.J., Sivagnanasundaram S., Duncan C., Elshoff M., Weickert C.S. Expression of interneuron markers in the dorsolateral GABAergic and non-GABAergic neurons. *J. Neurosci.* 1989; 9 (12): 4333-4354. PMID: 2687439
33. Maekawa S., Al-Sarraj S., Kibble M., Landau S., Parnavelas J., Cotter D., Eeverall I., Leigh P.N. Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study. *Brain.* 2004; 127 (Pt 6): 1237-1251. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh132>. PMID: 15130949
34. Lavenex P., Lavenex P.B., Bennett J.L., Amaral D.G. Postmortem changes in the neuroanatomical characteristics of the primate brain: the hippocampal formation. *J. Comp. Neurol.* 2009; 512 (1): 27-51. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.21906>. PMID: 18972553
35. Sharma V., Nag T.C., Wadhwa S., Roy T.S. Stereological investigation and expression of calcium-binding proteins in developing human inferior colliculus. *J. Chem. Neuroanat.* 2009; 37 (2): 78-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2008.11.002>. PMID: 19095058
36. De Almeida J., Mengod G. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT_{2A} receptors in human and monkey prefrontal cortex. *J. Neurochem.* 2007; 103 (2): 475-486. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04768.x>. PMID: 17635672
37. Buritica E., Villamil L., Guzman F., Escobar M.I., García-Cairasco N., Pimienta H.J. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2145-2155. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.0894>. PMID: 19645526
38. Akulinin V.A., Dahlstrom A. Quantitative analysis of MAP2 immunoreactivity in human neocortex of three patients surviving after brain ischemia. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (2): 373-378. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022401922669>. PMID: 12608711
39. Naegel J.R., Katz L.C. Cell surface molecules containing N-acetyl-galactosamine are associated with basket cells and neurogliaform cells in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1990; 10 (2): 540-557. PMID: 2303859
40. Raghupathi R., Graham D.I., McIntosh T.K. Apoptosis after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2000; 17 (10): 927-938. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2000.17.927>. PMID: 11063058
41. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res. Rev.* 2002; 39 (1): 55-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00157-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00157-1). PMID: 12086708
42. Berman R.F., Verweij B.H., Muizelaar J.P. Neurobehavioral protection by the neuronal calcium channel blocker ziconotide in a model of traumatic diffuse brain injury in rats. *J. Neurosurg.* 2000; 93 (5): 821-828. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.5.0821>. PMID: 11059664
43. Patterson M., Yasuda R. Signaling pathways underlying structural plasticity of dendritic spines. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (8): 1626-1638. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01328.x>. PMID: 21410464
44. Cormier K.J., Greenwood A.C., Connor J.A. Bidirectional synaptic plasticity correlated with the magnitude of dendritic calcium transients above a threshold. *J. Neurophysiol.* 2001; 85 (1): 399-406. PMID: 11152740
45. Klapstein G.J., Vietla S., Lieberman P.M., Gray P.A., Airaksinen M.S., Thoenen H., Meyer M., Mody I. Calbindin D28K fails to protect hippocampal neurons against ischemia in spite of its cytoplasmic calcium buffering properties: evidence from calbindin-D28k knockout mice. *Neuroscience.* 1998; 85 (2): 361-373. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00632-5). PMID: 9622236
46. Ghosh A., Greenberg M.E. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science.* 1995; 268 (5208): 239-247. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7716515>. PMID: 7716515
47. Morona R., González A. Pattern of calbindin-D28k and calretinin immunoreactivity in the brain of *Xenopus laevis* during embryonic and larval development. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521 (1): 79-108. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.23163>. PMID: 22678695
48. Goodman J.H., Wasterlain C.G., Massarweh W.F., Dean E., Sollas A.L., Sloviter R.S. Calbindin-D28k immunoreactivity and selective vulnerability to ischemia in the dentate gyrus of the developing rat. *Brain Res.* 1993; 606 (2): 309-314. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90999-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(93)90999-4). PMID: 8490723
49. Yenari M.A., Minami M., Sun G.H., Meier T.J., Kunis D.M., McLaughlin J.R., Ho D.Y., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Calbindin D28K overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2001; 32 (4): 1028-1035. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.32.4.1028>. PMID: 11283407
50. Rami A., Rabie A., Thomasset M., Kriegstein J. Calbindin D28K and ischemic damage of pyramidal cells in rat hippocampus. *J. Neurosci. Res.* 1992; 31 (1): 89-95. PMID: 1613825
51. Rami A., Rabie A., Winckler J. Synergy between chronic corticosterone treatment and cerebral ischemia in producing damage in noncalbindin-ergic neurons. *Exp. Neurol.* 1998; 149 (2): 439-446. <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1997.6729>. PMID: 9500960
52. Barbado M.V., Bricón J.G., Weruaga E., Porteros A., Arévalo R., Aijón J., Alonso J.R. Changes in immunoreactivity to calcium-binding proteins in the anterior olfactory nucleus of the rat after neonatal olfactory deprivation. *Exp. Neurol.* 2002; 177 (1): 133-150. <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.2002.7951>. PMID: 12429217
53. Desgent S., Boire D., Pito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience.* 2010; 171 (4): 1326-1340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.016>. PMID: 20937364
54. Fung S.J., Webster M.J., Sivagnanasundaram S., Duncan C., Elshoff M., Weickert C.S. Expression of interneuron markers in the dorsolateral

Original Observation

- prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167 (12): 1479-1488. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09060784>. PMID: 21041246
33. Colmers W.F., El Bahh B. Neuropeptide Y and epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2003; 3 (2): 53-58. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1535-7597.2003.03208.x>. PMID: 15309085
 34. Andiran N., Celik N., Ark N., Koca C., Kurtaran H., Karabel D. Changes in growth pattern, leptin ghrelin and neuropeptide Y levels after adenotonsillectomy in prepubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 26 (7-8): 683-687. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2012-0325>. PMID: 23612639
 35. Goto S., Kawarai T., Morigaki R., Okita S., Koizumi H., Nagahiro S., Munoz E.L., Lee L.V., Kaji R. Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain*. 2013; 136 (Pt 5): 1555-1567. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt084>. PMID: 23599389
 36. González-Albo M.C., Elston G.N., DeFelipe J. The human temporal cortex: characterization of neurons expressing nitric oxide synthase, neuropeptides and calcium-binding proteins, and their glutamate receptor subunit profiles. *Cereb. Cortex*. 2001; 11 (12): 1170-1181. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/11.12.1170>. PMID: 11709488
 37. Hong S.M., Chung S.Y., Park M.S., Huh Y.B., Park M.S., Yeo S.G. Immunoreactivity of calcium-binding proteins in the central auditory nervous system of aged rats. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2009; 45 (4): 231-235. <http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2009.45.4.231>. PMID: 19444349
 31. Desgent S., Boire D., Pito M. Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience*. 2010; 171 (4): 1326-1340. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.016>. PMID: 20937364
 32. Fung S.J., Webster M.J., Sivagnanasundaram S., Duncan C., Elashoff M., Weickert C.S. Expression of interneuron markers in the dorsolateral prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167 (12): 1479-1488. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09060784>. PMID: 21041246
 33. Colmers W.F., El Bahh B. Neuropeptide Y and epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2003; 3 (2): 53-58. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1535-7597.2003.03208.x>. PMID: 15309085
 34. Andiran N., Celik N., Ark N., Koca C., Kurtaran H., Karabel D. Changes in growth pattern, leptin ghrelin and neuropeptide Y levels after adenotonsillectomy in prepubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 26 (7-8): 683-687. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2012-0325>. PMID: 23612639
 35. Goto S., Kawarai T., Morigaki R., Okita S., Koizumi H., Nagahiro S., Munoz E.L., Lee L.V., Kaji R. Defects in the striatal neuropeptide Y system in X-linked dystonia-parkinsonism. *Brain*. 2013; 136 (Pt 5): 1555-1567. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt084>. PMID: 23599389
 36. González-Albo M.C., Elston G.N., DeFelipe J. The human temporal cortex: characterization of neurons expressing nitric oxide synthase, neuropeptides and calcium-binding proteins, and their glutamate receptor subunit profiles. *Cereb. Cortex*. 2001; 11 (12): 1170-1181. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/11.12.1170>. PMID: 11709488
 37. Hong S.M., Chung S.Y., Park M.S., Huh Y.B., Park M.S., Yeo S.G. Immunoreactivity of calcium-binding proteins in the central auditory nervous system of aged rats. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2009; 45 (4): 231-235. <http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2009.45.4.231>. PMID: 19444349

Поступила 24.03.16

Submitted 24.03.16

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»
1 декабря

XVIII Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»
1–2 декабря

ФЕНИЛКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В РЕАНИМАТОЛОГИИ

В. В. Мороз¹, Н. В. Белобородова¹, А. А. Осипов^{1,2},
А. В. Власенко¹, А. Ю. Бедова¹, А. К. Паутова¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, 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

Phenylcarboxylic Acids in The Assessment of The Severity of Patient Condition and The Efficiency of Intensive Treatment in Critical Care Medicine

V. V. Moroz¹, N. V. Beloborodova¹, A. A. Osipov^{1,2}, A. V. Vlasenko¹, A. Yu. Bedova¹, A. K. Pautova¹

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

Разработка точных и практичных методов оценки тяжести состояния больных является важной задачей в анестезиологии-реаниматологии.

Цель работы — обосновать целесообразность измерения фенилкарбонновых кислот (ФКК) в крови для оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных в отделении реаниматологии.

Материалы и методы. В день поступления в отделение реаниматологии и в динамике у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости ($n=58$) регистрировали объективные клинико-лабораторные показатели, включая уровень лактата, а также сывороточные концентрации ФКК: фенилмолочной (ФМК), п-гидроксифенилмолочной (п-ГФМК), п-гидроксифенилуксусной (п-ГФУК) кислот. Оценивали состояние с применением международных шкал APACHE II и SOFA. ФКК определяли методом газовой хроматографии. Группу контроля составили здоровые доноры крови ($n=25$).

Результаты исследования. Установили прямую корреляционную связь содержания ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК и суммарной концентрации трех ФКК с оценкой по шкале APACHE II (r_s : 0,624; 0,757; 0,763 и 0,804 соответственно, $p<0,001$). При тестировании ФКК в качестве молекулярных прогностических критериев величины площадей под ROC-кривыми (ППК) находились в интервале 0,800-0,900 ($p<0,001$), при этом молекулярные прогностические критерии по своей точности были сопоставимы с многопараметрической шкалой APACHE II: ППК_{APACHE II} 0,897 ($p<0,001$). Показатель динамики лактата как прогностический критерий по своей точности уступал показателю динамики суммарной концентрации ФКК: ППК_{ΔС лактат} % 0,667 ($p=0,071$) vs ППК_{ΔС ΣФКК} % 0,862 ($p<0,001$). У больных с бактериально-воспалительными осложнениями ($n=35$) уровень ФМК оказался в 2,5 ($p<0,001$) выше, а п-ГФМК в 1,5 раза ($p=0,048$) по сравнению с больными без инфекционных осложнений ($n=23$).

Заключение. Полученные результаты позволили обосновать внедрение ФКК (ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, ΣФКК) в клиническую практику в качестве биомаркеров тяжести состояния больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Доказано, что изменение сывороточных концентраций ФКК отражает динамику состояния больных и может использоваться для объективного мониторинга эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: критические состояния; абдоминальная хирургия; оценка тяжести состояния; APACHE II; фенилкарбонновые кислоты; фенилмолочная кислота; п-гидроксифенилмолочная кислота; п-гидроксифенилуксусная кислота; лактат; газовая хроматография

Адрес для корреспонденции:

Наталья Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Correspondence to:

Mrs. Natalia Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Laboratory Markers of Critical States

The development of accurate and applicable methods to assess the severity of patient condition is an urgent need in critical care medicine.

The goal of the study was to determine whether the quantitative evaluation of phenylcarboxylic acids (PhCAs) concentrations in blood might be employed to assess the severity of patient condition and treatment efficiency in intensive care unit.

Materials and methods. Clinical and laboratory findings in patients ($n=58$) with acute surgical diseases of abdominal organs were registered on the day of admission to intensive care unit and during follow-up control including lactate level and blood serum PhCA concentrations of phenyllactic (PhLA), p-hydroxyphenyllactic (p-HPhLA) and p-hydroxyphenylacetic (p-HPhAA) acids. Patients' condition was assessed using APACHE II and SOFA international scales. PhCA concentrations were determined by gas chromatography. The reference group included healthy blood donors ($n=25$).

Results. PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA levels and total concentration of the three PhCAs were shown to be in direct correlation with APACHE II score (r_s : 0.624; 0.757; 0.763 and 0.804, respectively; $P<0.001$). When testing PhCAs as a molecular prognostic criteria, areas under ROC-curves (AUC) were within the range of 0.800–0.900 ($P<0.001$). Therewith the molecular prognostic criteria were comparable with APACHE II multiparameter scale by accuracy: $AUC_{APACHE II}$ was 0.897 ($P<0.001$). Lactate level dynamics as a prognostic criterion was inferior in accuracy to the dynamics of PhCA total concentration: $AUC_{\Delta C \text{ lactate}, \%}$ 0.667 ($P=0.071$) vs $AUC_{\Delta C \Sigma PhCAs, \%}$ 0.862 ($P<0.001$). In patients with documented bacterial inflammatory complications PhCA level was 2.5 times higher ($P<0.001$, $n=35$) and p-HPhLA level was 1.5 times higher than in patients without infectious complications ($P=0.048$, $n=23$).

Conclusion. The findings provide evidence for the inclusion of PhCAs (PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA, $\Sigma 3PhCAs$) in clinical practice as biomarkers of the severity of condition in patients with surgical diseases of abdominal organs. The study showed that change in PhCA serum concentrations reflected the dynamics of patient condition and might be used for objective monitoring of the treatment.

Key words: critical illness; abdominal surgery; critical illness assessment; APACHE II; phenylcarboxylic acids; phenyllactic acid; p-hydroxyphenyllactic acid; p-hydroxyphenylacetic acid; lactate; gas chromatography

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-37-48

Введение

Оценка тяжести состояния больных является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса в отделениях реаниматологии. На ее основе определяют группы риска и прогноз течения критических состояний, оценивают эффективность и качество оказываемой медицинской помощи. Формализация тяжести состояния больных является необходимым инструментом при планировании и проведении медицинских исследований [1–5].

К настоящему времени сформировались два подхода к решению этой задачи — разработка и совершенствование многопараметрических шкал тяжести состояния и поиск отдельных биохимических маркеров, на основе которых возможна разработка более простых, однопараметрических способов оценки тяжести состояния и прогнозирования течения критических состояний [6–11]. Кроме практической необходимости объективизации тяжести состояния, поиск новых биомаркеров позволяет решать фундаментальные задачи, такие как раскрытие механизмов развития полиорганной недостаточности и закономерностей танатогенеза.

Ранее в работах российских исследователей неоднократно сообщалось о диагностической значимости фенилкарбоновых кислот (ФКК), кото-

Introduction

The assessment of the severity of patients' condition is an intrinsic part of diagnostic and therapeutic process in intensive care units. Based on this assessment, risk groups and prognosis of the course of critical conditions are determined; efficiency and quality of the rendered medical care are evaluated. Formalization of the severity of patients' condition is necessary for planning and implementation of medical research [1–5].

Two approaches to the solution of this problem have been developed to date. They include the developing and improving multiparameter scales employed to assess the severity of condition and searching for individual biochemical marker candidates to develop simpler one-parameter methods for assessing the severity of condition and predicting the course of critical conditions [6–11]. In addition to a practical task associated with the objective criteria of the severity of condition, a search for new biomarkers allows solving such fundamental tasks as clarification of pathways of multiple organ failure and mechanisms of thanatogenesis.

Diagnostic importance of phenylcarboxylic acids (PhCAs) has been repeatedly reported in papers of Russian researchers. PhCAs were suggested to be used to assess microbial burden, endogenous intoxication and liver dysfunction [12–15]. A number of

рые предложено использовать для оценки микробной нагрузки, эндогенной интоксикации, дисфункции печени [12–15]. В ряде экспериментальных исследований показан дозозависимый эффект ФКК на клеточное дыхание, функцию митохондриальных ферментов, активность фагоцитоза, способность лейкоцитов продуцировать активные формы кислорода и др., что свидетельствует о непосредственном участии ФКК в механизмах развития критических состояний [16–19].

Опубликованы данные, свидетельствующие об увеличении риска смерти тех реанимационных больных, в крови которых повышена концентрация фенилкарбоновых кислот [23]. Таким образом, уровень фенилкарбоновых кислот, как показатель тяжести состояния, представляет большой интерес для реаниматологии. В то же время оставался неизученным вопрос о надежности ФКК для оценки тяжести состояния больных в сравнении с общепризнанными клиническими шкалами, а также не была исследована возможность мониторинга эффективности лечения путем измерения сывороточных концентраций ФКК в динамике.

Для решения поставленных вопросов в качестве объекта исследования была выбрана одна из наиболее сложных для диагностики и лечения категория больных — больные с осложненным течением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости (перфорации, острая непроходимостью кишечника) [20, 21].

Цель работы — обосновать целесообразность измерения ФКК в крови для оценки тяжести состояния и эффективности лечения больных в реаниматологии.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2013–2015 гг. в Лаборатории метаболизма критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского». Обследовали 58 больных (мужчин 45%) в возрасте 64 (интерквартильный размах/ИР 52–78) лет, поступивших в отделение реаниматологии (ОР) для хирургических больных ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москва с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перфорацией ($n=35$) и острой непроходимостью кишечника ($n=24$). При поступлении в ОР тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II составила 8 (ИР 5–16) баллов. Продолжительность лечения в отделении реаниматологии составила 4 (ИР 2–6) дня. Летальность за период лечения в отделении реаниматологии составила 41% ($n=24$). В группе больных с перфорацией кишечника имелись следующие хирургические заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки ($n=5$), травма кишечника ($n=5$), дивертикулярная болезнь кишечника ($n=4$), острые сосудистые болезни кишечника ($n=5$), опухоль кишечника ($n=10$), острый аппендицит ($n=6$); в группе с острой непроходимостью кишечника —

experimental studies have shown dose-dependent PhCA effect on cellular respiration, function of mitochondrial enzymes, phagocytosis activity, ability of leucocytes to produce active oxygen forms, etc., which is an evidence of a direct role of PhCAs in the pathogenetic mechanisms of critical conditions [16–19].

The data reported showed a greater risk of death of those patients in intensive care units, who had increased concentration of phenylcarboxylic acids in blood [23]. Thus, the level of phenylcarboxylic acids is of a great importance for critical care medicine as an indicator of a condition severity. Nevertheless, reliability of PhCAs for the assessment of a condition severity in a particular patient as compared to generally accepted clinical scales remains unclear. The possibility to monitor the efficiency of treatment by measuring serum PhCA concentrations in dynamics has not been studied so far.

To solve the questions posed, a group of patients with complicated course of acute surgical abdominal diseases including perforations, acute intestinal obstruction, the most difficult for diagnosis and treatment was selected as the study object [20, 21].

The purpose of the work is to determine the reasonability of quantitative evaluation of PhCAs in blood to assess the severity of condition and efficiency of treatment in critical care medicine.

Materials and Methods

The study was carried out in the Laboratory of human metabolism in critical states at Federal State Budget Scientific Institution «V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology» in 2013–2015. The study included 58 examined patients (men 45%) at the age of 64 years (inter-quartile range (IQR) 52–78 years) hospitalized to intensive care unit (ICU) for surgical patients of S. P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department with acute surgical diseases of abdominal cavity complicated with perforation ($n=35$) and acute intestinal obstruction ($n=24$). On admission to ICU the severity of patient condition was 8 (IQR 5–16) points by APACHE II scale. Treatment in the ICU lasted for 4 (IQR 2–6) days. Mortality for the period of treatment in the ICU was 41% ($n=24$). The group of patients with bowel perforation included the following surgical diseases: duodenal ulcer ($n=5$), bowel injury ($n=5$), diverticular bowel disease ($n=4$), acute vascular bowel diseases ($n=5$), bowel tumor ($n=10$) and acute appendicitis ($n=6$). The group with acute intestinal obstruction included commensures in abdominal cavity ($n=6$), bowel tumor ($n=15$) and ventral hernia ($n=2$).

All patients entered the ICU after urgent abdominal surgeries. The surgeries included suturing of bowel wall defect ($n=8$), removal of bowel concretion ($n=4$), partial bowel resection followed by applying intestinal anastomosis ($n=8$), partial bowel resection with intestinal stoma formation ($n=32$) and appendectomy ($n=6$).

The study did not include patients with chronic kidney failure, chronic hepatic failure, acute cerebrovascular

спайки брюшной полости ($n=6$), опухоль кишечника ($n=15$), грыжа брюшной стенки ($n=2$).

Все больные поступили в отделение реаниматологии после экстренных полостных операций. Интраоперационно выполнено ушивание дефекта кишечной стенки ($n=8$), устранение кишечных сращений ($n=4$), резекция участка кишки с последующим выполнением кишечного анастомоза ($n=8$), резекция участка кишки с формированием кишечной стомы ($n=32$), аппендэктомия ($n=6$).

В исследование не включали больных с хронической почечной недостаточностью, с хронической печеночной недостаточностью, с острым нарушением мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмой, с массивной кровопотерей, с диссеминированным опухолевым процессом и хроническими заболеваниями системы крови.

Группу контроля составили здоровые доноры крови ($n=25$, мужчин 40%) в возрасте 41 (ИР 37–46) года. Обследование доноров крови производилось в Отделении трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в соответствии с приказом МЗ РФ № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов». У доноров крови на момент обследования были исключены хронические заболевания печени и почек, а также отсутствовали общеклинические признаки острого воспаления.

Биохимический анализ крови выполнили на анализаторах «Architect c4000» (Abbott) и «Olympus AU400» (Olympus), общий анализ крови — на приборах «SYSMEX XS-1000i» (Sysmex) и «ADVIA 60» (Bayer diagnostics). Газовый состав, кислотно-щелочные показатели крови и содержание лактата в сыворотке крови оценивали на автоматизированном анализаторе «ABL800 FLEX» (Radiometer). На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов производили оценку тяжести состояния по шкале APACHE II (в день поступления) и SOFA (ежедневно).

У обследованных больных оценку содержания ФКК в сыворотке крови осуществляли при поступлении в отделение реаниматологии ($n=58$) и на третьи сутки интенсивного лечения ($n=45$). Для анализа использовали образцы сыворотки венозной крови ($V=200$ мкл), полученной для выполнения рутинных клинико-лабораторных анализов. У здоровых доноров крови ($n=25$) определение содержания ФКК осуществляли в день обследования — до начала процедуры донации. Определение содержания ФКК в сыворотке крови осуществляли на газовом хроматографе Российского производства «Кристалл 5000.2» (Хроматэк, Россия) по методике, адаптированной для условий клинических лабораторий [22].

Для хранения и статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 22. Описательная статистика в тексте представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР, 25–75%). Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. При определении корреляционной связи рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для разработки прогностических моделей с бинарными исходами

event and craniocerebral injury, massive blood loss, disseminated tumor process and chronic blood diseases.

The reference group consisted of healthy blood donors ($n=25$, men 40%) at the age of 41 (IQR 37–46) years. Blood donors were examined in the Department of Transfusiology, Collection and Processing of Hematopoietic Stem Cells of Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev according to Order of Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 364 «On the approval of the procedure of medical examination of blood donor and blood components». On the date of examination chronic liver and kidney diseases were excluded in blood donors who also had no general clinical signs of acute inflammation.

Biochemical blood assay was carried out using Architect c4000 (Abbott) and Olympus AU400 (Olympus) analyzers, total blood count was conducted with SYSMEX XS-1000i (Sysmex) and ADVIA 60 (Bayer Diagnostics) devices. Gas composition, acid-base indices and lactate level in blood serum was estimated with ABL800 FLEX (Radiometer) automatic analyzer. The severity of patient condition was assessed by APACHE II scale (on the day of admission) and SOFA scale (daily) based on clinical laboratory and instrumental data.

In the examined patients PhCA serum level was determined at the admittance to the ICU ($n=58$) and on the third day of intensive therapy ($n=45$). Serum blood samples ($V=200 \mu\text{L}$) were collected from patients to perform routine clinical laboratory tests. PhCA level in healthy blood donors ($n=25$) was determined on the day of examination prior to blood donation. PhCA level in blood serum was determined using Crystal 5000.2 gas chromatograph (Chromatech, Russia) by a protocol specifically adapted to clinical laboratory conditions [22].

IBM SPSS Statistics 22 software was used for data storage and statistical processing. Descriptive statistics is given in the text as median (Me) and inter-quartile range (IQR, 25–75%). Mann-Whitney criterion was used to compare qualitative variables. Spearman correlation coefficient was calculated to determine correlation (r_s) between parameters. Logistic regression method was used to develop prognostic models with binary outcomes. Area under ROC-curve and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test were used to compare models. A value of $P<0.05$ was accepted as statistically significant when determining differences between groups.

Results and Discussion

Correlation of PhCA level with the severity of patient condition

Statistic analysis has shown that PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA as well as total PhCA concentrations ($\Sigma 3\text{PhCAs}$) correlate with the severity of condition assessed by SOFA scale (r_s : 0.700; 0.621; 0.713 and 0.729, respectively, $P<0.001$) and APACHE II scale (r_s : 0.624; 0.757; 0.763 and 0.804, respectively, $P<0.001$) in patients with acute surgical abdominal diseases. Patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were characterized by higher serum concentrations of all PhCAs than healthy

Таблица 1. Уровень ФКК в сыворотке крови у больных в зависимости от наличия органических дисфункций.
Table 1. PhCA level in patients depending on the presence of organ dysfunction.

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)			
	Healthy donors (n=25)	Patients without MODS (n=21)	Patients with MODS with dysfunction of no more than 3 organ systems (n=26)	Patients with MODS with dysfunction of more than 3 organ systems (n=11)
SOFA, point	—	1 (0–2)	5 (3–6)*#	12 (9–13)****
PhLA, μM	0.61 (0.43–0.83)	0.66 (0.47–1.04)	1.59 (0.82–2.47)*#	4.13 (1.77–5.99)****
p-HPhAA, μM	0.90 (0.61–1.62)	1.49 (0.38–2.79)	2.51 (1.41–5.21)*#	23.18 (4.90–25.34)****
p-HPhLA, μM	1.30 (1.10–1.63)	2.44 (1.73–3.54)*	3.64 (2.42–6.47)*#	19.32 (7.17–65.31)****
$\Sigma 3\text{PhCAs}$, μM	3.08 (2.27–3.95)	4.86 (3.09–6.01)*	8.79 (5.25–18.97)*#	47.93 (21.94–89.54)****

Note. * – $P < 0.05$ in comparison with healthy donors; # – $P < 0.05$ in comparison with patients without MODS; ** – $P < 0.05$ in comparison with patients with MODS with dysfunction of no more than three organ systems; dysfunction of vital organs and organ systems was fixed with SOFA scale.

Примечание. Parameters – показатели; point – балл; PhLA – ФМК; p-HPhAA – п-ГФУК; p-HPhLA – п-ГФМК; $\Sigma 3\text{PhCAs}$ – $\Sigma 3\text{ФКК}$; Values of parameters – значения параметров; Healthy donors – здоровые доноры (также для табл. 2–6); Patients without/with – больные без/с; MODS – ПОН; With dysfunction of – с нарушением функции; no more/more than 3 organ systems – не более/более 3-х систем органов. * – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми донорами крови; # – $p < 0,05$ в сравнении с больными без ПОН; ** – $p < 0,05$ в сравнении с больными с ПОН с нарушением функции не более 3-х систем органов; нарушение функции жизненно важных органов и систем органов фиксировали с использованием шкалы SOFA.

использовали метод логистической регрессии. Для сравнения моделей использовали значение площади под ROC-кривой и критерий согласия Хосмера-Лемешев. Значение $p < 0,05$ принимали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Взаимосвязь уровня ФКК с тяжестью состояния больных.

Статистический анализ выявил, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости концентрации ФМК, п-ГФУК, п-ГФМК, а также суммарная концентрация ФКК ($\Sigma 3\text{ФКК}$) коррелируют с оценкой тяжести состояния больных по шкале SOFA (r_s : 0,700; 0,621; 0,713 и 0,729 соответственно, $p < 0,001$) и по шкале АРАСНЕ II (r_s : 0,624; 0,757; 0,763 и 0,804 соответственно, $p < 0,001$). Больные с полиорганной недостаточностью (ПОН) характеризовались более высокими концентрациями всех ФКК в сыворотке крови в сравнении со здоровыми донорами крови и больными без ПОН ($p < 0,05$) (табл. 1).

В группе больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными перфорацией кишечника ($n=35$), летальность составила 43% ($n=15$). При поступлении суммарный уровень ФКК в сыворотке крови у больных с неблагоприятным исходом ($n=15$) превышал физиологический уровень в среднем в 15 раз ($p < 0,001$), при этом статистически значимо был повышен уровень всех ФКК ($p < 0,001$). У выживших больных

blood donors and patients without MODS ($P < 0.05$) (Table 1).

In the group of patients with acute surgical diseases complicated with bowel perforation ($n=35$) mortality was 43% ($n=15$). On admission total PhCA level in blood serum in patients with unfavorable outcome ($n=15$) 15-fold (on average) exceeded physiological level ($P < 0.001$); the increase in all PhCA levels was significant ($P < 0.001$). Levels of these three PhCAs also exceeded physiological value ($P=0.013$) in the survived patients ($n=20$) but only by 1.7 times on average. The survived patients had statistically significant increase in PhLA ($P=0.002$) and p-HPhLA ($P < 0.001$) levels.

The survived patients ($n=20$) and patients with unfavorable outcome ($n=15$) initially differed by the severity of condition and concentrations of the three PhCAs in blood serum ($P < 0.01$). On admission to intensive care unit, total PhCA concentration was on average 9 times higher in patients with unfavorable outcome than in the survived patients ($P < 0.001$) (Table 2).

Mortality in the group of patients with acute surgical diseases complicated with acute intestinal obstruction (AIO, $n=23$) was 39% ($n=9$). On admission to ICU the patients with unfavorable outcome were characterized by 7-fold increase of a total PhCA ($\Sigma 3\text{PhCAs}$) level in blood serum compared to the group of healthy blood donors ($P < 0.001$); increases in all PhCA levels were significant ($P < 0.003$).

The survived patients from the group with AIO ($n=14$) also experienced higher p-HPhAA and p-

Таблица 2. Уровни ФКК в сыворотке крови у больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными перфорацией кишечника, в зависимости от исхода.**Table 2. PhCA level in patients with acute surgical diseases complicated by bowel perforation depending on the outcome.**

Parameters	Values of parameters, <i>Me</i> (IQR)		
	Healthy donors (<i>n</i> =25)	Survivors (<i>n</i> =20)	Non survivors (<i>n</i> =15)
APACHE II, point	—	5 (3–7)	19** (14–25)
SOFA, point	—	3 (1–5)	9** (4–12)
PhLA, μ M	0.61 (0.43–0.83)	1.14* (0.65–1.76)	4.11*** (2.01–5.99)
p-HPhAA, μ M	0.90 (0.61–1.62)	1.37 (0.40–2.27)	9.40*** (3.09–29.37)
p-HPhLA, μ M	1.30 (1.10–1.63)	2.87* (1.44–3.66)	18.32*** (5.98–61.36)
Σ 3PhCAs, μ M	3.08 (2.27–3.95)	5.19* (2.54–8.14)	47.14*** (10.60–105.48)

Note. * — $P<0.05$ and # — $P<0.05$ in comparison with healthy donors; ** — $P<0.05$ in comparison with survivors.

Примечание. Survivors — выжившие; Non survivors — умершие (также для табл. 3). * — $p<0,05$ и # — $p<0,05$ при сравнении с группой здоровых доноров крови; ** — $p<0,05$ при сравнении с группой выживших больных.

($n=20$) исходный уровень 3 ФКК был также выше физиологического ($p=0,013$), но в среднем превышал его только в 1,7 раза. Статистически значимо у выживших больных был превышен уровень ФМК ($p=0,002$) и п-ГФМК ($p<0,001$).

Выжившие больные ($n=20$) и больные с неблагоприятным исходом лечения ($n=15$) первоначально различались по тяжести состояния и концентрациям трех ФКК в сыворотке крови ($P<0,01$). У больных с неблагоприятным исходом суммарная концентрация ФКК при поступлении в ОР в среднем была в 9 раз выше, чем у выживших пациентов ($P<0,001$) (табл. 2).

Летальность в группе больных с острыми хирургическими заболеваниями, осложненными острой непроходимостью кишечника (ОНК, $n=23$), составила 39% ($n=9$). При поступлении в ОР больные с неблагоприятным исходом из группы ОНК характеризовались в 7 раз более высоким суммарным уровнем ФКК (Σ 3ФКК) в сыворотке крови в сравнении с группой здоровых доноров крови ($P<0,001$), при этом статистически значимо был повышен уровень всех ФКК ($p\leq 0,003$).

У выживших больных из группы ОНК ($n=14$) исходный уровень п-ГФУК и п-ГФМК также был выше, чем у здоровых людей ($p=0,028$ и $P<0,001$, соответственно), но в среднем сумма Σ 3ФКК превышала норму не более чем в 1,7 раза ($P<0,001$).

В группе больных с ОНК выжившие больные ($n=14$) и больные с летальным исходом ($n=9$) статистически значимо различались по содержанию в крови каждой из анализируемых ФКК ($P<0,05$). Суммарная концентрация Σ 3ФКК в сыворотке крови у больных с неблагоприятным исходом уже в день поступления в ОР была в 4 раза выше, чем в группе выживших больных ($p=0,017$) (табл. 3).

Уровень ФКК у больных с бактериально-воспалительными осложнениями.

В день поступления в ОР бактериально-воспалительный процесс был выявлен у 35 больных (в 60% случаев). У больных с перфорацией кишечника бактериально-воспалительный очаг был

HPhLA blood concentrations than healthy people ($P=0.028$ and $P<0.001$, respectively) with a total amount Σ 3PhCA values exceeded 1.7-fold the reference values ($P<0.001$).

The survived patients ($n=14$) and patients with fatal outcome ($n=9$) of the group of patients with AIO significantly differed by each PhCA concentration in blood ($P<0.05$). Even on admission, total concentration of Σ 3PhCAs in blood serum was four-fold higher than in the group of survived patients ($P=0.017$) (Table 3).

PhCA level in patients with bacterial inflammatory complications

On admission to ICU bacterial inflammatory process was found in 35 patients (60% of cases). Bacterial inflammatory lesions were registered in medical records of patients with bowel perforation in 89% of cases ($n=31$): peritonitis ($n=26$), abscess ($n=3$) and infiltrate ($n=2$) of abdominal cavity. Bacterial inflammatory lesions were found in patients with intestinal obstruction in 17% of cases: infected ventral hernia ($n=2$) and pneumonia ($n=2$).

Patients with bacterial inflammatory complications ($n=35$) and patients without infectious process ($n=23$) did not differ in age ($P=0.899$) and severity of condition by APACHE II scale ($P=0.880$). PhLA level was shown to be by 2.5 times higher ($P<0.001$) and p-HPhLA by 1.5 times higher ($P=0.048$) in patients with registered infection complications. Patients in subgroups did not differ in lactate level ($P=0.181$), p-HPhAA ($P=0.751$) and total concentration of the three PhCAs ($P=0.408$) (Table 4).

These findings allow to recommend using of PhCAs (PhLA and p-HPhLA) as promising diagnostic criteria of bacterial inflammatory process in patients with abdominal pathology.

Predictive value of PhCAs

According to the results obtained, all the molecular parameters tested may be used as multiparameter prognostic criteria. AUC was within a range of 0.800–0.900 in all cases ($P<0.001$) suggesting that

Таблица 3. Сывороточные уровни ФКК в группе больных с хирургическими заболеваниями, осложненными острой непроходимостью кишечника, в зависимости от исхода.**Table 3. PhCA level in patients with surgical diseases complicated by acute intestinal obstruction, depending on the outcome.**

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)		
	Healthy donors (n=25)	Survivors (n=14)	Non survivors (n=9)
APACHE II, point	—	7 (5–10)	16** (10–19)
SOFA, point	—	1 (0–3)	6** (4–9)
PhLA, μM	0.61 (0.43–0.83)	0.59 (0.45–0.75)	1.70*** (1.05–3.60)
p-HPhAA, μM	0.90 (0.61–1.62)	1.90* (1.23–3.29)	8.29*** (2.35–24.99)
p-HPhLA, μM	1.30 (1.10–1.63)	2.55* (1.77–3.28)	7.88*** (4.56–14.77)
Σ3PhCAs , μM	3.08 (2.27–3.95)	5.29* (4.01–6.59)	21.94*** (10.08–43.03)

Note. * — $P < 0.05$ and # — $P < 0.05$ in comparison with healthy donors; ** — $P < 0.05$ in comparison with survivors.

Примечание. * — $p < 0,05$ и # — $p < 0,05$ при сравнении с группой здоровых доноров крови; ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой выживших больных.

Таблица 4. Сравнение больных с документированным бактериально-воспалительным процессом и без документированного бактериально-воспалительного процесса, Me (ИР).**Table 4. Comparison of patients with and without documented bacterial inflammatory process.**

Parameters	Values of parameters, Me (IQR)		P
	Patients without documented bacterial inflammatory process (n=23)	Patients with documented bacterial inflammatory process (n=35)	
Age, years	60 (54–76)	64 (51–79)	0.899
APACHE II, point	8 (5–16)	8 (5–17)	0.880
Lactate, mM	1.5 (1.0–3.3)	2.1 (1.3–3.2)	0.181
PhLA, μM	0.72 (0.45–1.36)	1.77 (1.10–4.13)	<0.001
p-HPhAA, μM	2.42 (1.29–6.28)	2.59 (1.01–9.40)	0.751
p-HPhLA, μM	2.92 (1.77–5.26)	4.43 (2.66–17.5)	0.048
Σ3PhCAs , μM	5.79 (3.94–14.67)	9.79 (4.86–41.61)	0.146

Note. Patients without/with documented bacterial inflammatory process — больные без/с документированным бактериально-воспалительным процессом; age, years — возраст, годы; lactate — лактат (также для табл. 6, рисунок).

документирован в истории болезни в 89% случаев ($n=31$): перитонит ($n=26$), абсцесс ($n=3$) и инфильтрат ($n=2$) брюшной полости. У больных с острой непроходимостью кишечника бактериально-воспалительные очаги были выявлены в 17% случаев: инфицированная грыжа передней брюшной стенки ($n=2$), пневмония ($n=2$).

Больные с бактериально-воспалительными осложнениями ($n=35$) и больные без инфекционного процесса ($n=23$) не различались по возрасту ($p=0,899$) и тяжести состояния по шкале APACHE II ($p=0,880$). Установлено, что при наличии бактериально-воспалительных осложнений уровень ФМК в 2,5 раза ($p < 0,001$) и уровень п-ГФМК в 1,5 раза ($p=0,048$) выше, чем у других больных. Больные в подгруппах не различались по уровню лактата ($p=0,181$), п-ГФУК ($p=0,751$) и суммарной концентрации трех ФКК ($p=0,408$) (табл. 4).

Полученные результаты позволяют рекомендовать ФМК (ФМК и п-ГФМК) в качестве перспективных диагностических критериев бактериально-воспалительного процесса у больных с абдоминальной патологией.

Прогностическая значимость ФКК.

Согласно полученным результатам, все протестированные молекулярные параметры могут

PhACs and lactate have very good predictive ability. Molecular prognostic criteria were comparable with multiparameter scale APACHE II 0.897 ($P < 0.001$) by accuracy.

In this group of patients, p-HPhLA demonstrated good calibration as a predictive indicator and allowed to give the best estimate for the prognosis of the course of critical conditions in the examined patients. Based on logistic regression for practical use, the method was developed to assess the severity of condition and individual risk of unfavorable outcome in patients with surgical abdominal diseases complicated with bowel perforation and acute intestinal obstruction by p-HPhLA level (by a prognostic model, the sensitivity was 87.5% with a specificity of 85.3%).

Low risk of fatal outcome (<10%) was found in patients with serum p-HPhLA level less than 1.67 $\mu\text{mol/L}$. For comparison, p-HPhLA level in blood serum of the examined healthy donors was 1.30 (IQR 1.10–1.63) $\mu\text{mol/L}$. If p-HPhLA in blood serum is more than 6.15 $\mu\text{mol/L}$ the risk of fatal outcome is over 50%. Based on the developed model depending p-HPhLA level in blood serum, three degrees of the severity of patient condition were revealed (Table 5).

Laboratory Markers of Critical States

Таблица 5. Концентрация п-ГФМК в сыворотке крови как показатель риска летального исхода у больных с перфорацией и острой непроходимостью кишечника.**Table 5. The p-HPhLA level in serum as a marker of death risk in patients with acute perforation and intestinal obstruction.**

p-HPhLA, μM	Death		Condition severity (quality grading)
	risk	probability, %	
<1,67	Low	<10	Severe
1,68–4,40	Moderately increased	10–30	
4,41–6,14	Significantly increased	31–50	Critical
6,15–8,38	High	51–75	
$\geq 8,39$	Very high	>75	Extremely severe (terminal)

Примечание. Death — летальный исход; risk — риск; probability — вероятность; Low — низкий; Moderately increased — умеренно повышенный; Significantly increased — значительно повышенный; High — высокий; Very high — очень высокий; Condition severity (quality grading) — тяжесть состояния (качественная градация); Severe — тяжелое; Critical — крайне тяжелое; Extremely severe (terminal) — предельно тяжелое (терминальное).

быть использованы в качестве монопараметрических прогностических критериев. Площадь под ROC-кривой (ППК) во всех случаях находилась в интервале 0,800–0,900 ($p < 0,001$), что характеризует прогностическую способность фенолкарбоновых кислот и лактата как очень хорошую. Молекулярные прогностические критерии по своей точности были сопоставимы с мультипараметрической шкалой APACHE II 0,897 ($p < 0,001$).

В настоящей выборке больных п-ГФМК как прогностический показатель продемонстрировал хорошую калибровку и позволил наиболее точно оценить прогноз течения критических состояний у обследованных больных. С использованием метода логистической регрессии для практического применения разработан способ оценки тяжести состояния и индивидуального риска неблагоприятного исхода критического состояния у больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перфорацией и острой непроходимостью кишечника, по уровню п-ГФМК (чувствительность прогностической модели 87,5% при специфичности 85,3%).

Низкий риск летального исхода (<10%) наблюдается у больных с сывороточным уровнем п-ГФМК менее 1,67 мкмоль/л. Для сравнения — у обследованных здоровых доноров крови уровень п-ГФМК в сыворотке крови составил 1,30 (ИР 1,10–1,63) мкмоль/л. При уровне п-ГФМК в сыворотке крови более 6,15 мкмоль/л риск летального исхода превышает 50%. На основе разработанной модели в зависимости от уровня п-ГФМК в сыворотке крови были выделены три степени тяжести состояния больных (табл. 5).

В соответствии с тарифами на медицинские расходы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) стоимость необходимых клинико-лабораторных исследований для получения конечной оценки по шкалам APACHE II и SOFA составляет 240 и 202 рубля. Стоимость газохроматографического анализа на п-ГФМК (с учетом амортизации оборудования, расходов на

According to the rates of a Mandatory Medical Insurance System in Russia, medical expenses for necessary clinical laboratory tests used to obtain final estimates by APACHE II and SOFA scales are 240 and 202 rubles. Gas chromatographic test for p-HPhLA (taking into account depreciation of the equipment, expenses for maintenance and material support, utility expenses, labor cost of gas chromatographist) costs 115 rubles. Thus, multiparameter method of the assessment of the severity of condition and risk of fatal outcome by p-HPhLA level provides an obvious advantage over APACHE II scale by practicability and reduced labor costs for an ICU physician. The method is characterized by a low prime cost and may be used in urgent clinical practice as an express test.

PhCA in the assessment of treatment adequacy

This section of the paper analyzes information value of PhCA and lactate indicators in dynamics for the assessment of efficiency of intensive therapy in patients with acute surgical abdominal diseases ($n=45$). Dynamic indices (ΔC_{PhCAs} , %; $\Delta C_{\text{lactate}}$, %) are calculated as follows:

$$(\mathbf{C}_3 - \mathbf{C}_1) / \mathbf{C}_1 \times 100\%,$$

where $\mathbf{C}_1$ is concentration of required compound in blood serum of patients on the date of admission to ICU, $\mathbf{C}_3$ is concentration on the third day of intensive therapy [23]. Condition dynamics was determined by SOFA scale as a difference between the third-day and the first-day indices: $\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA}_{3\text{day}} - \text{SOFA}_{1\text{day}}$. Correlation analysis revealed relation of ΔSOFA to lactate dynamics ($\Delta C_{\text{lactate}}$, %), dynamics of each PhCAs (ΔC_{PhLA} , %, $\Delta C_{\text{p-HPhAA}}$, %, $\Delta C_{\text{p-HPhLA}}$, %), and dynamics of total PhCAs $\Delta C_{\Sigma 3\text{PhCAs}}$, % (r_s : 0.531, 0.581; 0.519; 0.346; 0.655, respectively, $P < 0.05$).

Efficiency criterion included the outcome of a patient's treatment in ICU. In 30 cases the intensive therapy was effective — patients survived; in 15 cases the intensive therapy was inefficient — patients died. Logistic regression equation was compiled for each of the dynamic indices tested. Binary dependent vari-

техническое обслуживание, материально-техническое обеспечение, коммунальные расходы, заработанную плату специалиста в области газовой хроматографии) составляет 115 рублей. Таким образом, монопараметрический способ оценки тяжести состояния, риска летального исхода по уровню п-ГФМК выгодно отличается от шкалы APACHE II своей практичностью, позволяет сократить трудозатраты врача анестезиолога-реаниматолога, характеризуется низкой себестоимостью и может быть использован в ургентной клинической практике как экспресс-тест.

ФКК в оценке адекватности лечения

В данном разделе работы проведен анализ информативности показателей ФКК и лактата в динамике для оценки эффективности интенсивного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости ($n=45$). Расчет динамических показателей ($\Delta C_{\text{ФКК}}, \%$; $\Delta C_{\text{лактат}}, \%$) осуществляли по формуле:

$$(C_3 - C_1) / C_1 \times 100\%,$$

где C_1 — концентрация искомого соединения в сыворотке крови у больных в день поступления в ОР, C_3 — концентрация на 3 сутки интенсивного лечения. [23]. Динамику состояния по шкале SOFA определяли как разницу между показателями третьего и первого дней: $\Delta \text{SOFA} = \text{SOFA}_{3\text{сут.}} - \text{SOFA}_{1\text{сут.}}$. Корреляционный анализ выявил связь показателя ΔSOFA с динамикой лактата ($\Delta C_{\text{лактат}}, \%$), с динамикой каждой ФКК ($\Delta C_{\text{ФМК}}, \%$, $\Delta C_{\text{п-ГФУК}}, \%$, $\Delta C_{\text{п-ГФМК}}, \%$, и с динамикой суммы ФКК — $\Delta C_{\Sigma \text{ФКК}}, \%$ (r_s : 0,531, 0,581; 0,519; 0,346; 0,655 соответственно, $p < 0,05$).

Критерием эффективности интенсивного лечения был исход лечения больных в отделении реаниматологии. В 30 случаях интенсивное лечение было эффективным — больные выжили; в 15 случаях интенсивное лечение было неэффективным — больные умерли. Для каждого из тестируемых динамических показателей было составлено уравнение логистической регрессии. Рассматривалась бинарная зависимая переменная «исход критических состояний» (1 — летальный исход; 0 — благоприятный исход).

По результатам настоящего исследования установлено, что наиболее точно оценить эффективность интенсивного лечения у данной категории больных ($n=45$) возможно по динамике суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови ($\Delta C_{\Sigma \text{ФКК}}, \%$). Площадь под ROC-кривой для данного показателя составила ППК 0,862 ($p < 0,001$). По критерию согласия Хосмера-Лемешева прогностическая модель на основе динамики суммарной концентрации ФКК характеризуется удовлетворительной калибровкой ($p=0,359$). В данной выборке больных прогностический показатель на основе изменения концентрации п-ГФУК обладает неудовлетворительной калибровкой

able «outcome of critical conditions» was considered (1 for fatal outcome and 0 for favorable outcome).

The results of this study showed that the dynamics of total PhCA concentration in blood serum ($\Delta C_{\Sigma \text{PhCAs}}, \%$) is the most accurate method to assess efficiency of intensive therapy in this group of patients ($n=45$). AUC for this index was 0.862 ($P < 0.001$). The prognostic model based on the dynamics of total PhCA concentration is characterized by satisfactory calibration ($P=0.359$) by the Hosmer — Lemeshow goodness-of-fit test. In this group of patients prognostic index based on the measurement of p-HPhAA had unsatisfactory calibration ($P=0.045$), and change in lactate level ($\Delta C_{\text{lactate}}, \%$) had no predictive value: AUC — 0.667 ($P=0.071$) (Table 6). Thus, the dynamics of PhCA total concentration in blood serum seems reasonable to be performed to assess the efficiency of intensive therapy in patients with acute surgical abdominal diseases in the early postoperative period (Figure 1).

As calculated using logistic regression method, intensive therapy of patients with bowel perforation and intestinal obstruction should be considered effective if PhCA total concentration is increased by 27% and more; in this case risk of fatal outcome is low and not more than 10%. If total concentration of ΣPhCAs is increased by more than 60% of baseline level the treatment should be considered inefficient which is confirmed by high risk of fatal outcome ($>30\%$). Sensitivity of prognostic model based on the dynamics of PhCA total concentration ($\Delta C_{\Sigma \text{PhCAs}}, \%$) was 86.7% with specificity of 73.3%.

Conclusion

Findings allowed proving the inclusion of measuring PhCA levels (PhLA, p-HPhAA, p-HPhLA, ΣPhCAs) in clinical practice as biomarkers of the severity of patient condition. The study showed that one-parameter criterion of the severity of condition based on p-HPhLA may be used as a prognostic index in addition to APACHE II multiparameter scale in patients with acute surgical abdominal diseases complicated with perforation and intestinal obstruction. Change in serum PhCA total concentration ($\Delta C_{\Sigma \text{PhCAs}}, \%$) was shown to reflect dynamics of patient condition in the early postoperative period. This index may be used as a criterion of the efficiency of intensive therapy in the examined patient group. For the first time, the dynamics of PhCA total concentration in blood serum has been proved to be more accurate biochemical criterion of the efficiency of intensive therapy than lactate dynamics in patients with acute surgical abdominal diseases. Serum PhLA and p-HPhLA levels are reasonable to be measured to diagnose bacterial inflammatory

Таблица 6. Сравнение динамики ФКК и лактата как критериев оценки адекватности интенсивного лечения (статистические характеристики).**Table 6. Comparison of the PhCA and lactate dynamics as the criteria for assessing the adequacy of intensive care (statistic characteristics).**

Prognostic parameters	Hosmer-Lemeshow test, <i>p</i>	AUC, <i>p</i>	SE	CI 95%	Rate of true predicted solutions, %
$\Delta C_{\text{PhLA}}, \%$	0.366	0.798/0.001	0.073	0.656–0.940	77.8
$\Delta C_{\text{p-HPHAA}}, \%$	0.045	0.769/0.004	0.073	0.625–0.913	77.8
$\Delta C_{\text{p-HPHAA}}, \%$	0.156	0.800/0.001	0.068	0.667–0.933	77.8
$\Delta C_{\Sigma\text{PhCAs}}, \%$	0.359	0.862/<0.001	0.058	0.749–0.975	82.2
$\Delta C_{\text{lactate}}, \%$	0.210	0.667/0.071	0.083	0.503–0.830	73.3

Note. AUC — area under the ROC curve; SE — standard error; CI 95% — confidence interval 95%

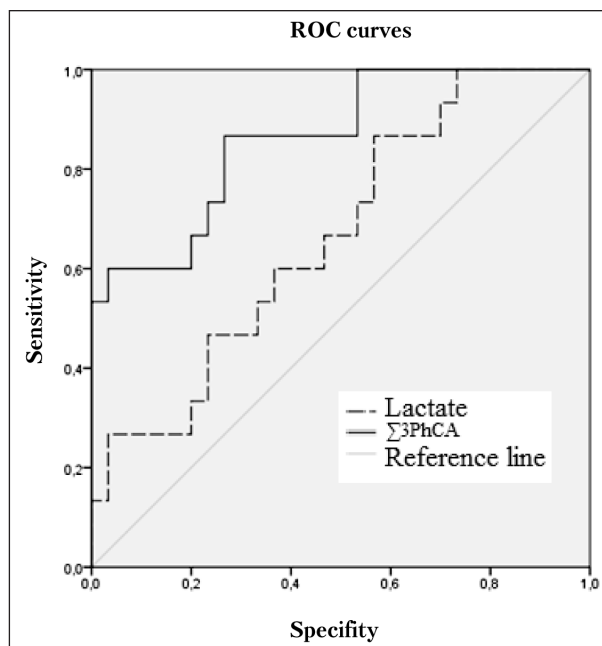
Примечание. Prognostic parameters — прогностические параметры; Hosmer-Lemeshow test — критерий согласия Хосмера-Лемешова; AUC — площадь под ROC-кривой; SE — стандартная ошибка; CI 95% — доверительный интервал 95%; Rate of true predicted solutions — доля верных спрогнозированных решений.

кой ($p=0,045$), а изменение лактата ($\Delta C_{\text{лактат}}, \%$) не имело прогностической значимости ППК 0,667 ($p=0,071$) (табл. 6). Таким образом, для оценки эффективности интенсивного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в ранний послеоперационный период целесообразно использовать динамику суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови (рис. 1).

С использованием метода логистической регрессии было рассчитано, что интенсивное лечение больных с перфорацией и острой непроходимостью кишечника к третьим суткам следует считать эффективным при снижении суммарной концентрации ФКК на 27% и более, при этом риск летального исхода низок и не превышает 10%. При увеличении суммарной концентрации $\Sigma\text{ЗФКК}$ более чем на 60% от исходного, лечение следует считать неадекватным, что подтверждается высоким риском летального исхода (>30%). Чувствительность прогностической модели на основе динамики суммарной концентрации ФКК ($\Delta C_{\Sigma\text{ЗФКК}}, \%$) составила 86,7%, при специфичности 73,3%.

Закключение

Таким образом, полученные результаты позволили обосновать внедрение ФКК (ФМК, п-ГФМК, п-ГФМК, $\Sigma\text{ЗФКК}$) в клиническую практику в качестве биомаркеров тяжести состояния больных. Показано, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненных перфорацией и острой непроходимостью кишечника, однопараметрический критерий тяжести состояния на основе п-ГФМК может быть использован в качестве прогностического показателя наравне с многопараметрической шкалой АРАСНЕ II. Доказано, что изменение суммарной сывороточной концентраций ФКК ($\Delta C_{\Sigma\text{ЗФКК}}, \%$) отражает динамику состояния больных в ранний послеоперационный



Прогностическая значимость динамики лактата и суммарной концентрации фенолкарбоновых кислот у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в ранний послеоперационный период.

Prognostic significance dynamics of lactate and total PhCA in patients with acute surgical abdominal disease in early postoperative period.

Note. $\Delta C_{\text{lactate}}, \%$ AUC 0,667 ($P=0,071$); $\Delta C_{\Sigma\text{PhCAs}}, \%$ AUC 0,862 ($P<0.001$); early postoperative period: 1–3 days.

Примечание. Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; curves — кривые; Reference line — опорная линия. $\Delta C_{\text{лактат}}, \%$ ППК 0,667 ($p=0,071$); $\Delta C_{\Sigma\text{ЗФКК}}, \%$ ППК 0,862 ($p<0,001$); ранний послеоперационный период: 1–3 сут.

process in patients with acute surgical abdominal diseases. The obtained data allow recommending these biochemical parameters for the development of new rule-out criteria and also for monitoring of the treatment efficiency in patients with bacterial inflammatory processes.

This research was supported by Russian Science Foundation, grant No.15-15-00110.

период. Данный показатель может быть использован в качестве критерия оценки эффективности интенсивного лечения обследованной категории больных. Впервые получено доказательство, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, динамика суммарной концентрации ФКК в сыворотке крови является более точным биохимическим критерием эффективности интенсивного лечения в сравнении с динамикой лактата. Для диагностики бактериально-воспалительного процесса у больных с острыми хирургическими заболеваниями

органов брюшной полости целесообразно оценивать сывороточный уровень ФМК и п-ГФМК. Полученные данные позволяют рекомендовать эти биохимические показатели для разработки новых дифференциально-диагностических критериев, а также для мониторинга эффективности лечения бактериально-воспалительных процессов.

Проведение данного исследования финансировано Российским научным фондом, грант № 15-15-00110.

Литература

1. Хорoshiлов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при сепсисе. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>
2. 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>
3. Кецо Ю.Л., Лунина А.В., Петровская Е.В., Лямин А.В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 33-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>
4. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638-1652. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>. PMID: 7587228
5. Брюсов П.Г., Назаренко Г.И., Жижин В.Н. Прогнозирование в медицине катастроф. Томск: изд-во Томского университета; 1995: 240.
6. Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 4: 3-6.
7. Гридчик И.Е., Закиров Д.Б., Пар В.И. К прогнозу течения абдоминального сепсиса. *Вестн. интенс. терапии*. 2004; 1: 1-5.
8. Vincent J.L., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (3): 265-275. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.13.9>. PMID: 23458767
9. Moreno R., Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (2): 177-186. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050313>. PMID: 9069003
10. Звягин А.А., Светухин А.М., Слепнев С.Ю., Курочкина А.И. Разработка системы объективной оценки тяжести состояния больных с хирургической инфекцией. *Вестн. интенс. терапии*. 2003; 2: 34-38.
11. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87538. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087538>. PMID: 24498130
12. 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>
13. 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>
14. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Пусева О.Г., Лямин А.Ю., Харламова И.Е., Машелев А.И. Ранняя диагностика критических постперфузионных расстройств кровообращения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 25-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>
15. Белобородова Н.В., Бойко Н.Б., Мелько А.И., Архитова А.С., Белобородов Д.М., Оленин А.Ю. Хромато-масс-спектрометрическое определение низкомолекулярных ароматических соединений микробного происхождения в сыворотке крови больных сепсисом. *Клин. лаб. диагностика*. 2006; 2: 3-6. PMID: 16610621

References

1. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Y. Vliyanie ekstrakorporalnoi detoksikatsii na uroven aromaticeskikh mikrobykh metabolitov v syvorotke krovi pri sepsise. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of extracorporeal detoxification on the serum levels of microbial aromatic acid metabolites in sepsis. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>. [In Russ.]
2. 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.]
3. Ketsko Y.L., Lunina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii u patsientov s virusno-bakterialnoi pnevmonii v 2009/2011 godakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (4): 33-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>. [In Russ.]
4. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638-1652. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>. PMID: 7587228
5. Bryusov P.G., Nazarenko G.I., Zhizhin V.N. Prognozirovaniye v meditsine katastrof. [Prognostification in disaster medicine]. Tomsk: izd-vo Tomskogo Universiteta; 1995: 240. [In Russ.]
6. Moroz V.V., Zaks I.O., Meshcheryakov G.N. Shkaly otsenki tyazhesti i prognoza v klinike intensivnoi terapii. [Scales of assessment of severity and prognosis in the intensive care clinic]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 4: 3-6. [In Russ.]
7. Gridchik I.E., Zakirov D.B., Par V.I. K prognozu techeniya abdominalnogo sepsisa. [On the prognosis of abdominal sepsis course]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2004; 1: 1-5. [In Russ.]
8. Vincent J.L., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (3): 265-275. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.13.9>. PMID: 23458767
9. Moreno R., Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (2): 177-186. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050313>. PMID: 9069003
10. Zvyagin A.A., Svetukhin A.M., Slepnev S.Yu., Kurochkin A.I. Razrabotka sistemy obyektivnoi otsenki tyazhesti sostoyaniya bolnykh s khirurgicheskoi infektsiei. [The development of an objective system of evaluation of severity of patients with surgical infection]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2003; 2: 34-38. [In Russ.]
11. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87538. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087538>. PMID: 24498130
12. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zinina E.P. Prediktory kardialnykh oslozhnenii operatsii na organakh bryushnoi polosti i malogo taza u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *Obshchaya Reanimatologiya*]. 2011; 7 (5): 26-31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>. [In Russ.]
13. Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Povyshennyy 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

16. Французов В.Н., Истратов В.Г., Зайцев С.В. Оценка эндогенной интоксикации у больных анаэробной неклостридиальной инфекцией методами хроматографии и масс-спектрометрии. *Воен.-мед. журнал.* 2000; 321 (7): 17. PMID: 14631919
17. Истратов В.Г., Назаренко Н.А., Рузавин В.С., Демидова В.С., Вишневецкий В.А. Хроматография и хромато-масс-спектрометрия в диагностике острой пострезекционной печеночной недостаточности. *Анналы хирургической гепатологии.* 2009; 14 (4): 9-12.
18. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 42-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
19. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.861>. PMID: 18634861
20. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1423-0127-19-89>. PMID: 23061754
21. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Паутова А.К. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и адекватности интенсивного лечения больных в реаниматологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (3): 201-209.
22. Федотчева Н.И., Литвинова Е.Г., Осипов А.А., Оленин А.Ю., Мороз В.В., Белобородова Н.В. Влияние микробных метаболитов фенольной природы на активность митохондриальных ферментов. *Биофизика.* 2015; 60 (6): 1118-1124. PMID: 26841505
23. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина; 1979: 320.
24. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. (ред.). Перитонит. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006: 208.
25. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Бедова А.Ю., Ревельский А.И., Гецина М.Л., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Бучинская А.А., Оленин А.Ю. Разработка и адаптация к условиям клинической лаборатории методики газохроматографического определения фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови. *Журн. аналит. химии.* 2015; 70 (4): 418-425. <http://dx.doi.org/10.1134/S1061934815040103>
26. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Pautova A., Sergeev A., Chernetskaya E. Disbalance of microbial metabolites of aromatic acids affects the severity in critically ill patients. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 2): 026. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>
- patients. *General Reanimatology.* 2010; 6 (1): 49-55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49>. [In Russ.]
14. Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Guseva O.G., Lyamin A.Yu., Kharlamova I.E., Magilevets A.I. Rannaya diagnostika kriticheskikh postperfuzionnykh rasstroystv krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Early diagnosis of critical postperfusion circulatory disorders. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (3): 25-30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-25>. [In Russ.]
15. Beloborodova N.V., Boiko N.B., Melko A.I., Arkhipova A.S., Beloborodov D.M., Olenin A.Yu. Khromato-mass-spektrometricheskoe opredelenie nizkomolekulyarnykh aromatischeskikh soedinenii mikrobnogo proiskhozhdeniya v syvorotke krovi bolnykh sepsisom. [Chromatographic mass spectrometric determination of low-molecular-weight aromatic compounds of microbial origin in the serum from patients with sepsis]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2006; 2: 3-6. PMID: 16610621. [In Russ.]
16. Frantsuzov V.N., Istratov V.G., Zaitsev S.V. Otsenka endogennoi intoksikatsii u bolnykh anaerobnoi neklostridialnoi infektsiei metodami khromatografii i mass-spektrometrii. [Assessment of endogenous intoxication in patients with anaerobic non-clostridial infection by gas chromatography and mass spectrometry methods]. *Voennomeditsinskii Zhurnal.* 2000; 321 (7): 17. PMID: 14631919. [In Russ.]
17. Istratov V.G., Nazarenko N.A., Ruzavin V.S., Demidova V.S., Vishnevsky V.A. Khromatografiya i khromato-mass-spektrometriya v diagnostike ostroi postrezektsionnoi pechenochnoi nedostatochnosti. [Chromatography and chromato-mass-spectrometry in diagnostics of acute postresectional hepatic insufficiency]. *Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii.* 2009; 14 (4): 9-12. [In Russ.]
18. Beloborodova N.V. Integratsiya metabolizma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (4): 42-54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>. [In Russ.]
19. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.861>. PMID: 18634861
20. Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A., Shubina V., Teplova V., Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1423-0127-19-89>. PMID: 23061754
21. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Bedova A.Yu., Pautova A.K. Fenilkarbonovye kisloty v otsenke tyazhesti sostoyaniya i adekvatnosti intensivnogo lecheniya bolnykh v reanimatologii. [Phenylcarboxylic acids in assessing the severity of the condition and treatment adequacy of ICU patients]. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2016; 61 (3): 201-209. [In Russ.]
22. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Osipov A.A., Olenin A.Yu., Moroz V.V., Beloborodova N.V. Vliyanie mikrobnyykh metabolitov fenolnoi prirody na aktivnost mitokhondriallykh fermentov. [Influence of microbial metabolites of phenolic nature on the activity of mitochondrial enzymes]. *Biofizika.* 2015; 60 (6): 1118-1124. PMID: 26841505. [In Russ.]
23. Ryabov G.A. Kriticheskie sostoyaniya v khirurgii. [Critical states in surgery]. Moscow: Meditsina Publishers; 1979: 320. [In Russ.]
24. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I. (red.). Peritonit. Prakticheskoe rukovodstvo. [Peritonitis. Practical guide]. Moscow: Litterra; 2006: 208. [In Russ.]
25. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Bedova A.Yu., Revelsky A.I., Getsina M.L., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Buchinskaya A.A., Olenin A.Yu. Razrabotka i adaptatsiya k usloviyam klinicheskoi laboratorii metodik gazokhromatograficheskogo opredeleniya fenilkarbonovykh kislot v syvorotke krovi. [The development and adaptation to the clinical laboratory techniques of gas chromatography determination of serum phenylcarboxylic acids]. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii.* 2015; 70 (4): 418-425. <http://dx.doi.org/10.1134/S1061934815040103>. [In Russ.]
26. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Pautova A., Sergeev A., Chernetskaya E. Disbalance of microbial metabolites of aromatic acids affects the severity in critically ill patients. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 2): 026. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>

Поступила 10.02.16

Submitted 10.02.16

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ РЕАМБЕРИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ – РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Л. В. Новицкая-Усенко, А. В. Царев

Днепропетровская медицинская академия Минздрава Украины,
Украина, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, д. 9

Cardioprotective Effect of Reamberin in Ischemic – Reperfusion Injury

L.V. Nowicka-Usenko, A.V. Tsarev

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
9, Dzerzhinsky Str., Dnepropetrovsk 49044, Ukraine

Цель исследования: выявление эффективности препарата Реамберин при комплексной интенсивной терапии больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце при протезировании клапанов сердца и пластике дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Материалы и методы. Провели анализ результатов лечения 61-го пациента (36 мужчин и 25 женщин) с протезированием клапанов сердца и пластикой дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Больных разделили на 2 группы. В 1-й группе (основной), 35 больных после проведенного кардиохирургического вмешательства получали препарат Реамберин: в первые 6 часов послеоперационного периода 400 мл, внутривенно, капельно со скоростью 60–90 кап./мин. Во 2-й группе (контрольной), 26 больных получали стандартный комплекс интенсивной терапии. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования определяли содержание: тропонина I, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, изофракции креатинкиназы МВ, трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Результаты: отметили признаки восстановления функционального состояния миокарда, улучшение динамики кардиоспецифических ферментов и нормализацию кислотно-щелочного состояния крови.

Заключение. Включение в комплексную интенсивную терапию Реамберина после кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующей электрической дефибрилляцией улучшает клиническое течение раннего послеоперационного периода, снижает риск развития осложнений и ранней летальности.

Ключевые слова: Реамберин; кардиохирургия; ишемически-реперфузионное повреждение миокарда; интенсивная терапия

Objective: to identify the effectiveness of the drug Reamberin in complex intensive threatment of patients with cardiac surgery in heart fibrillation and remodeling of prosthetic heart valves and plastic defects of atrial and ventricular septa.

Materials and methods. We analyzed the results of treatment of 61 patients (36 men and 25 women) with a prosthetic heart valve defects and performed plastic surgery of atrial and ventricular septa. The patients were divided into 2 groups. In group 1 (main group), 35 patients after cardiac surgery were introduced with the Reamberin according the following protocol: 400 ml in the first 6 hours of the postoperative period as an intravenous drip at a rate of 60–90 drops/min. In group 2 (control group), 26 patients received standard intensive care medication. In addition to standard clinical and laboratory tests during the study following components were quantitatively determined in blood: troponin I, lactate dehydrogenase, creatine kinase, isofractions of creatine kinase MB, transaminases (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase).

Results. Treatment of patients from the main group revealed the recovery of functional parameters of the myocardium, improved dynamics of cardiac enzymes and normalization of blood acid-base status.

Адрес для корреспонденции:

Александр Царев
E-mail: tsarev03@rambler.ru

Correspondence to:

Mr. Alexander Tsarev
E-mail: tsarev03@rambler.ru

Conclusion. Inclusion in the complex intensive therapy of post-cardiac surgery of the Reamberin in patients experiencing heart fibrillation after the cardiopulmonary bypass followed by electrical defibrillation improved the clinical course of the early postoperative period and reduced the risk of complications and early mortality.

Key words: *Reamberin; cardiac surgery; ischemia-reperfusion injury of the myocardium; intensive therapy*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-49-56

Введение

В 1975 г. G. R. Heydrickx и соавт. впервые описали феномен обратимой постишемической левожелудочковой недостаточности, в дальнейшем E. Braunwald и R. I. Kloner дали данному синдрому определение «оглушение миокарда», под которым понимают обратимую миокардиальную дисфункцию в ответ на реперфузию миокарда после восстановления нормального или субнормального кровотока в коронарных артериях. Гистологическая тяжесть повреждения связана с длительностью периода ишемии [1–5].

В настоящее время при проведении оперативных вмешательств на фибриллирующем сердце с сохраненным естественным кровотоком по коронарным сосудам используется трехфазная время — зависимая модель развития фибрилляции желудочков, состоящая из электрической фазы (первые 4–5 минут), во время которой эффективным методом устранения фибрилляции является электрическая дефибрилляция; циркуляторной фазы (продолжительная ФЖ), следующие 5–10 минут, с предварительной компрессией грудной клетки и последующей электрической дефибрилляцией и метаболической фазы, при которой необходимо проведение метаболической терапии [6, 7]. В то же время установлено, что сама электрическая дефибрилляция способна вызвать повреждение сердца, как обратимого, так и необратимого характера [8]. Современные представления о повреждении миокарда электрическим током основаны на концепции электропорации — повышенной проницаемости мембраны клеток после воздействия сильного электрического поля, инициирующей избыточный вход кальция с развитием контрактурных сокращений мышцы и тяжелого повреждения клеток с их последующей гибелью [9]. В свою очередь метаболическая теория говорит о том, что повторные разряды дефибрилляции вызывают транзиторную депрессию клеточного дыхания, способную развиваться на фоне адекватного насыщения артериальной крови кислородом и увеличения кровотока в миокарде, подобную изменениям при оглушении миокарда, обнаруженным на модели ишемически-реперфузионного повреждения. Кроме того, основным эффектом любой гипоксии является снижение клеточной энергопродукции [1].

В настоящее время, одним из перспективных направлений влияния на метаболические процессы в миокарде является использование препара-

Introduction

In 1975 G. R. Heyndrickx et al. first described the phenomenon of reversible post-ischemic left ventricular failure, and E. Braunwald and R. I. Kloner called this syndrome «stunned myocardium» to define reversible myocardial dysfunction in response to myocardial reperfusion after restoration of normal or subnormal blood flow in the coronary arteries. Histological severity of damage was related to the duration of the period of ischemia [1–5].

Currently, during surgical procedures on the fibrillated heart to preserve the natural blood flow in coronary vessels the three-phase time — dependent model of ventricular fibrillation (VF) is employed. It includes: electric phase (first 4–5 minutes), during which an effective method of removing fibrillation is the electrical defibrillation; circulatory phase (prolonged VF) for the next 5–10 minutes, with a pre-compression of the chest and following the electrical defibrillation; metabolic phase, for which it is necessary to carry out metabolic therapy [6, 7]. Electrical defibrillation can cause damage to the heart, both reversible and irreversible [8]. Contemporary understanding of myocardial alterations by electric shock is based on the concept of electroporation, i.e. increased permeability of cell membranes after exposure to a strong electric field that initiates the excessive calcium intake and development of contractures including muscle contractions followed by severe cell damage with death [9]. The metabolic theory suggests that repeated defibrillation discharges cause transient depression of cellular respiration that are developing on the background of an adequate oxygen saturation of arterial blood and an increase in blood flow in the myocardium. Similar changes in stunned myocardium were detected using the model of ischemia-reperfusion injury. In addition, the main effect was to reduce any hypoxic cellular energy production [1].

Methods to affect the metabolic processes in the myocardium include the use of succinic acid drugs, specifically, Reamberin («NTFF POLYSAN», St. Petersburg, Russia). Mechanisms of the drug action is associated with the effect of succinate on the neurotransmitter amino acid transport, catalytic action on oxygen utilization in the Krebs cycle, activation of aerobic metabolism, restoration of redox — mitochondrial status, as well as increased utilization of fatty acids, ketone bodies, glucose and lactate [10].

тов янтарной кислоты, в частности — Реамберина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» г. Санкт-Петербург), механизм действия которого связан с влиянием сукцината на транспорт медиаторных аминокислот, каталитическим действием на утилизацию кислорода в цикле Кребса, активацией аэробного метаболизма, восстановлением редокс — статуса митохондрий, а также повышением утилизации жирных кислот, кетоновых тел, глюкозы и лактата [10]. В ряде работ установлено, что янтарная кислота нормализует содержание гистамина и серотонина, прежде всего в мозге, не влияя существенно на артериальное давление и показатели работы сердца, восстанавливает активность ключевого фермента митохондриальной цепи — цитохромоксидазы. В условиях гипоксии продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления возрастает, а в случае декомпенсации эндогенной продукции янтарной кислоты наступает торможение цикла трикарбоновых кислот и активация анаэробного гликолиза. Восстановление процессов энергообмена становится зависимым от сукцината, в том числе и от экзогенного его поступления. При этом экзогенно введенный сукцинат вызывает стимуляцию сукцинатоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона. Сукцинат также стимулирует синтез церулоплазмينا, который составляет лабильную антиоксидантную систему организма. Совокупность указанных эффектов янтарной кислоты обеспечивает предупреждение реперфузионных повреждений в условиях нарушенного кислородного баланса [11].

Целью исследования — выявление эффективности препарата Реамберин при комплексной интенсивной терапии больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце при протезировании клапанов сердца и пластике дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Материал и методы

Провели анализ результатов лечения 61-го пациента с кардиохирургическими вмешательствами по поводу протезирования клапанов сердца и пластики дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки в КУ «Днепропетровский областной центр кардиохирургии и кардиологии».

Больные были распределены на 2 группы: 1-я группа (основная — 35 человек: 21 мужчина и 14 женщин, средний возраст $48,4 \pm 1,4$ лет), в комплексе послеоперационной интенсивной терапии которых был назначен Реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург): в первые 6 часов послеоперационного периода, 800 мл, внутривенно, капельно со скоростью 60–90 кап./мин. Больные 2-й группы (контрольной — 26 больных: 15 мужчин и 11 женщин, средний возраст

In studies, it was found that succinic acid normalizes serotonin and histamine content, primarily in the brain without significantly affects on blood pressure and heart function parameters, restores the activity of the key enzyme of mitochondrial respiratory chain, the cytochrome oxidase. In hypoxia endogenous succinate is produced and its rate of oxidation increases, whereas in the case of and decompensation of the endogenous production of succinic acid, the inhibition of tricarboxylic acid cycle and activation of anaerobic glycolysis occurs. Recovery of energy becomes dependent on succinate, including its exogenous sources. This exogenously administered succinate causes stimulation of oxidation of succinic acid by succinate oxidase followed by the recovery of its consumption within the mitochondrial respiratory chain and increases of the activity of the antioxidant glutathione. Succinate also stimulates the synthesis of ceruloplasmin that constitutes sensitive anti-oxidative system. These effects of succinic acid ensure the prevention of reperfusion injury in conditions of impaired oxygen balance [11].

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the drug Reamberin in complex intensive treatment of patients with cardiac surgery in heart fibrillation and remodeling of prosthetic heart valves and plastic defects of atrial and ventricular septa.

Materials and Methods

The studies were performed in of 61 patients admitted to the «Dnipropetrovsk Regional Center for Cardiac Surgery and Cardiology».

for the cardiac surgery on the heart that included valve replacement and plastic surgery of atrial and ventricular septa. The patients were divided into two groups: the first group — treatment group (TG) ($n=35$: 21 men and 14 women, mean age $48,4 \pm 1,4$ years) that received infusion therapy with the «Reamberin» infusion solution («NTFF POLYSAN» St. Petersburg, Russia) during the first 6 hours of the postoperative period (800 ml, intravenous drip at a rate of 60 — 90 drops/min). The second group was employed as a control group (CG) ($n=26$: 15 men and 11 women, mean age $46,3 \pm 2,3$ years). Patients of the latter group received the standard complex of intensive therapy, including inotropic and vasopressor support, analgo-sedation, transfusion of packed red cells and fresh frozen plasma, infusion solutions of colloids and crystalloids.

Surgical intervention was carried out on the background of fibrillated heart with cardiopulmonary bypass (CB) using alfa-STAT methods (with no CO₂ added to the oxygenator), temperature was at 28–30°C, duration of the period CB averaged $52,1 \pm 1,3$ min in the TG and $60,1 \pm 1,6$ minutes — in the CG), followed by reduction of hemodynamically effective rate through an electrical defibrillation using the biphasic defibrillator «DI-03» (Ukraine).

The following biochemical parameters were quantitatively evaluated: troponin I, lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), creatine kinase-MB (CK-MB), the transaminases: alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The study was con-

46,3±2,3 лет) получили стандартный комплекс интенсивной терапии, включающий вазопрессорную и инотропную поддержку, антиангинальную терапию, аналгоседацию, переливание эритроцитарной массы и свежзамороженной плазмы, растворов коллоидов и кристаллоидов.

Хирургическое вмешательство осуществляли на фоне фибриллирующего сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) с применением α -STAT методики (CO_2 в оксигенатор для коррекции не подавался), температурный режим составлял 28–30°C, длительность периода ИК составила в среднем 52,1±1,3 мин в основной группе и 60,1±1,6 минут — в контрольной, с последующим восстановлением гемодинамически эффективного ритма путем проведения электрической дефибрилляции бифазным импульсом дефибриллятором «ДИ-03» (Украина).

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования исследовали следующие показатели: содержание в плазме тропонина I, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), изофракции креатинкиназы МВ (КК-МВ), трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)). Исследование проводили в динамике: исходно, через 12 часов и 24 часа после проведения кардиохирургического вмешательства.

Результаты исследования обработали методом вариационной статистики. По критерию достоверности t Стьюдента различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$ при условии нормального распределения исследуемых признаков [12].

Результаты и обсуждение

Анализ показателей гемодинамики в сравниваемых группах не выявил достоверных различий. Показатели электролитного состава крови в контрольной группе (натрия и калия) исходно ($140 \pm 0,9$ и $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно) и через 12 часов после оперативного вмешательства на ($145 \pm 0,5$ и $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно) были в пределах нормальных значений. Через сутки наблюдения отметили их снижение на 4,2 и 11,4% ($134 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно) до нижней границы нормы ($p \leq 0,05$). Вместе с тем, у больных, получивших Реамберин, через 24 часа наблюдения выявили повышение уровня натрия и калия на 2,1 и 7,7% ($141 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно) относительно исходных данных ($138 \pm 0,4$ и $3,6 \pm 0,2$ ммоль/л) ($p \leq 0,05$). Эти изменения, исходя из факта потери внутриклеточного калия при электропорации кардиомиоцитов под воздействием дефибрилляции, можно расценить как показатели кардиопротективного действия Реамберина.

Анализ показателей красной крови выявил однонаправленность их изменений в обеих группах: снижение показателей гемоглобина и гематокрита через 12 часов после оперативного вмешательства, что связано с интраоперационной кровопотерей, и начало их восстановления через 24 часа за счет проводимой терапии.

ducted in the dynamics: during the initial 12 hours on admittance and 24 hours after cardiac surgery.

To assess the reliability of the obtained results, all data were statistically processed and analyzed according to general rules of variation statistics using Statistica 10 software package [12].

Results and Discussion

Analysis of the dynamics of hemodynamic parameters in the two groups showed no significant differences. Electrolyte composition of the blood in the control group (sodium and potassium levels) at a baseline (140 ± 0.9 and 4.4 ± 0.8 mmol/l, respectively), and 12 hours after surgery at (145 ± 0.5 and 4.3 ± 0.3 mmol/l, respectively) were within the normal range. Next day of observation there was a reduction of 4.2% of studied parameters and of 11.4% (134 ± 1.2 and 3.9 ± 0.7 mmol/l, respectively) that correspond to the lower limit of norm ($P \leq 0.05$). However, patients who received Reamberin after 24 hours of observation revealed increased sodium and potassium levels of 2.1% and 7.7% (141 ± 1.2 and 3.9 ± 0.1 mmol/l), respectively, relative to a baseline (138 ± 0.4 and 3.6 ± 0.2 mmol/l) ($P \leq 0.05$). These changes if considering the known loss of intracellular potassium during electroporation cardiomyocytes under the influence of a defibrillation, may be due to cardioprotective effects of Reamberin.

Analysis of red blood reveal similar alterations in both groups: decline in the 12 hours after surgery, which was associated with intraoperative blood loss, and the beginning of recovery level of performance after 24 hours due to ongoing transfusion therapy.

However, in TG patients there was a significant positive trend: an increase in hematocrit of 17.6% (from $0.28 \pm 1.9\%$ to $0.34 \pm 1.8\%$, $P \leq 0.05$), prothrombin index 4.8% (from $79 \pm 0.6\%$ to $83 \pm 0.3\%$, $P \leq 0.05$) and fibrinogen by 25% (from 1.8 ± 0.2 g/l to 2.4 ± 0.4 g/l, $P \leq 0.05$) (Table 1).

The analysis of dynamics of acid-base balance that is one of the most important mechanisms of the organism response to surgical stress, revealed patterns of subcompensated metabolic acidosis in both groups with most significant alterations at 12 hours after surgery. However, in the TG of patients the positive dynamics was significantly more evident after 24 hours after the surgery where the pH reached standard (7.38 ± 0.03 mm Hg), while in the control group it was 7.30 ± 0.15 mm Hg. Changes in acid-base status of affected tissue oxygen extraction were as follows: 24 hours after the surgery the partial pressure of oxygen in arterial blood in patients of the main group increased by 4.4% (from 86 ± 0.03 to 90 ± 0.04 mm Hg, $P \leq 0.05$), and carbon dioxide was decreased by 5.5% (from 36 ± 0.11 to 34 ± 0.05 mm Hg, $P \leq 0.05$), whereas in the control group, no similar dynamics was revealed (Tab. 2).

Таблица 1. Динамика показателей красной крови ($M \pm m$).**Table 1. Dynamics of the red blood variables ($M \pm m$).**

Parameters	Post-surgery observation times in groups					
	6 h		12 h		24 h	
	1st (n=20)	2nd (n=26)	1st (n=20)	2nd (n=26)	1st (n=20)	2nd (n=26)
Hemoglobin, g/l	121±1.9	116±1.2	101±2.2*	88±1.6*	93±2.3*	104±2.4
Hematocrit, %	0.50±2.2	0.43±0.3	0.28±1.9*	0.30±0.5*	0.34±1.8*	0.27±0.8
Prothrombin index, %	90±0.9	84±0.4	79±0.6*	68.0±0.4*	83±0.3*	80.5±0.6
Fibrinogen, g/L	2.2±0.1	2.5±0.7	1.8±0.2*	1.7±0.4*	2.4±0.4	2.2±0.6

Note. For Tables 1, 3: * — reliability of differences in performance compared to baseline values ($P \leq 0.05$).

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: parameters — параметры; post-surgery observation times in groups — время наблюдения в группах после операции; h — часы; hemoglobin, g/l — гемоглобин, г/л; hematocrit — гематокрит; prothrombin index — протромбиновый индекс; fibrinogen — фибриноген. Здесь и в табл. 3: * — достоверность различий показателей в сравнении с исходными значениями ($p \leq 0.05$).

Таблица 2. Динамика показателей кислотно-основного состояния (КОС) ($M \pm m$).**Table 2. Dynamics of acid-base balance parameters ($M \pm m$).**

Parameters	Post-surgery observation times in groups					
	6 h		12 h		24 h	
	1st (n=20)	2nd (n=26)	1st (n=20)	2nd (n=26)	1st (n=20)	2nd (n=26)
pH	7,31±0,01	7,27±0,05	7,36±0,09	7,29±0,04	7,38±0,03	7,30±15,3
PaO ₂ , mm Hg	86±0,03	90±0,02	88±0,05	92±0,07	90±0,04	88±0,05
PvO ₂ , mm Hg	66±0,08	65±0,07	64±0,02	70±0,06	68±0,07	65±0,08
PaCO ₂ , mm Hg	36±0,11	30±0,12	32±0,09	31±0,10	34±0,05	28±0,08
PvCO ₂ , mm Hg	46±0,04	43±0,06	44±0,06	46±0,07	46±0,09	44±0,09

Примечание. mm Hg — мм рт. ст.

Однако, у больных, получивших Реамберин, отмечали более выраженную положительную динамику показателей: рост гематокрита на 17,6% (с $0,28 \pm 1,9\%$ до $0,34 \pm 1,8\%$, $p \leq 0,05$); протромбинового индекса на 4,8% (с $79 \pm 0,6\%$ до $83 \pm 0,3\%$, $p \leq 0,05$) и фибриногена на 25% (с $1,8 \pm 0,2$ г/л до $2,4 \pm 0,4$ г/л, $p \leq 0,05$) при их сравнении через 12 ч и 24 ч после операции (табл. 1).

Анализ динамики показателей кислотно-основного состояния — одного из важнейших механизмов ответа организма на операционный стресс, выявил признаки развития субкомпенсированного метаболического ацидоза в обеих группах, наиболее выраженные через 12 часов после операции. Вместе с тем, в группе больных, получивших Реамберин, положительная динамика показателей была достоверно более выражена: через 24 часа после операции pH достигал нормы ($7,38 \pm 0,03$ мм рт. ст.), в то время как в контрольной группе он составил $7,30 \pm 15,3$ мм рт. ст. Через 24 часа после операции напряжение кислорода в артериальной крови у больных основной группы увеличилось на 4,4% (с $86 \pm 0,03$ мм рт. ст. до $90 \pm 0,04$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$), а углекислого газа — снизилось на 5,5% (с $36 \pm 0,11$ мм рт. ст. до $34 \pm 0,05$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе подобной динамики выявлено не было.

Анализ кардиоспецифических ферментов, отражающих функциональное состояние миокарда, выявил их различия в группах (табл. 3). Так, у больных, получивших Реамберин, содержание тропони-

Analysis of cardiac enzymes that reflect the functional state of the myocardium revealed differences in the dynamics depending on the treatment (Table 3). Patients with infusion Reamberin, troponin I, a marker of ischemia — reperfusion myocardial injury, changed within the normal range (from 0.2 ± 0.03 ng/ml to 0.7 ± 0.026 ng/ml, $P \leq 0.05$), while increasing index was 66.7% in the control group, and go beyond the normal values (from 0.4 ± 0.05 ng/ml to 0.05 ± 1.2 ng/ml, $P \leq 0.05$). There was a significant increase in creatine kinase levels in both groups, but the patients who received Reamberin, the intensity of the process was less pronounced: increase in the by the end of 24 hours of observation was 50.4% (from 596 ± 1.6 g/l to 1204 ± 3.3 g/l, $P \leq 0.05$), whereas in CG — 53.8% (from 598 ± 0.7 g/l to 1295 ± 1.5 , $P \leq 0.05$).

On myocardial damage as evidenced by a significant increase in lactate dehydrogenase levels by the end of the first day of observation in the control group by 23.9% (from $102 \pm 1,6$ U/l to 134 ± 1.5 U/l, $P \leq 0.05$), whereas changes in the study group were less significant — up to 7.1% (from 104 ± 2.9 U/l to $112 \pm 2,1$ U/l, $P \leq 0.05$).

Analysis of levels of amino transaminases dynamics revealed a slight increase in ALT levels in both groups in 12 hours after surgery with a subsequent decline ($P \geq 0.05$), and increased AST in both groups, more prominent in the control group: 14.7% (29 ± 3.5 U/l to 36 ± 5.8 U/l). In patients who received Reamberin these changes were less prominent — 3.9% (from 27 ± 4.0 U/l to 28.1 ± 5.4 U/l $P \geq 0.05$).

Guidelines for Practitioner

Таблица 3. Динамика кардиоспецифических показателей ($M \pm m$).
Table 3. Variation of cardiac enzymes ($M \pm m$).

Parameters	Post-surgery observation times in groups					
	6 h		12 h		24 h	
	1 st (n=20)	2 nd (n=26)	1 st (n=20)	2 nd (n=26)	1 st (n=20)	2 nd (n=26)
Creatine kinase, U/l	596±1,6	598±0,7	1136±2,4*	1200±1,4*	1204±3,3**	1295±1,5**
Creatine kinase — MB, U/l	39±10,1	40±7,4	98±11,5*	93±9,2*	107±9,6*	114±9,8*
Troponin I, ng/ml	0,2±0,03	0,4±0,05	0,5±0,018	1,2±0,03*	0,7±0,026**	1,2±0,05**
Lactate dehydrogenase, U/l	104±2,9	102±1,6	118±1,8*	128±2,1*	112±2,1**	134±1,5**
ALT, U/l	34±7,2	35±3,4	37±6,3	38±6,5	35±5,7	33±8,7
AST, U/l	27±4,0	29±3,5	28,3±6,8	32±7,3	28,1±5,4	36±5,8

Примечание. ** — significant differences between the study groups ($P < 0.05$).

Примечание. Creatine kinase — креатинкиназа; creatine kinase — MB — изофракции креатинкиназы; troponin — тропонин; lactate dehydrogenase — лактатдегидрогеназа; ALT — аланинаминотрансфераза; AST — аспартатаминотрансфераза; U/l — Ед./л; ng/ml — нг/мл. ** — достоверность различий между группами исследования ($p < 0.05$).

на I, маркера ишемически — реперфузионных повреждений миокарда, изменялось в пределах нормальных значений (с $0,2 \pm 0,03$ нг/мл до $0,7 \pm 0,026$ нг/мл, $p \leq 0,05$), в то время как в контрольной группе рост этого показателя через 24 ч составил 66,7%, что выходило за пределы нормальных значений (с $0,4 \pm 0,05$ нг/мл до $1,2 \pm 0,05$ нг/мл, $p \leq 0,05$). Выявили значительное нарастание содержания креатинкиназы в обеих группах, однако у больных, получивших Реамберин, увеличение показателя к концу 24 часов наблюдения составило 50,4% (с $596 \pm 1,6$ г/л до $1204 \pm 3,3$ г/л, $p \leq 0,05$), а в группе сравнения — 53,8% (с $598 \pm 0,7$ г/л до $1295 \pm 1,5$, $p \leq 0,05$).

О повреждении миокарда также свидетельствовало достоверное повышение содержания лактатдегидрогеназы к концу первых суток наблюдения в контрольной группе на 23,9% (с $102 \pm 1,6$ Е/л до $134 \pm 1,5$ Е/л, $p \leq 0,05$), в то время как в основной группе в те же сроки содержание лактатдегидрогеназы увеличилось только на 7,1% (с $104 \pm 2,9$ Е/л до $112 \pm 2,1$ Е/л, $p \leq 0,05$).

Анализ динамики содержания аминотрансминаз выявил незначительное повышение АлАТ в обеих группах через 12 часов после оперативного вмешательства с его последующим снижением ($p \geq 0,05$), и повышение содержания АсАТ в обеих группах, более выраженное в контрольной группе — на 14,7% (с $29 \pm 3,5$ Е/л до $36 \pm 5,8$ Е/л), в то время как у больных, получивших Реамберин эти изменения составили только 3,9% (с $27 \pm 4,0$ Е/л до $28,1 \pm 5,4$ Е/л, $p \geq 0,05$).

Применение Реамберина хорошо переносилось пациентами, развития нежелательных явлений на его введение не отметили.

Таким образом, у больных с кардиохирургическими вмешательствами на фибриллирующем сердце в первые 6 часов после операции выявили признаки развития дисбаланса кислотно-основного состояния (субкомпенсированного метаболического ацидоза) и изменение газового состава крови, что оказывало неблагоприятное влияние на восстановление функций оперированного миокар-

Administration of infusion solutions of Reamberin was well tolerated, adverse events on administration were not observed.

Therefore, in patients with cardiac surgery on fibrillated heart, during first 6 hours after the surgery an imbalance of acid-base status (subcompensated metabolic acidosis), and arterial blood gas were revealed, followed by an adverse effect on the recovery of the operated myocardium functions in the face of declining compensatory possibilities of the heart that resulted in damage to the myocardium (as discovered by elevated cardiac biomarkers such as creatine kinase, creatine kinase-MB and troponin I). Inclusion in the complex post-operative intensive care protocols the succinate — containing infusion solution Reamberin resulted in a significantly positive effects on (a) the acid — base status of the body (in the form of reduction of signs of metabolic acidosis and increased by the end of the first postoperative day sodium levels by 2.1% and potassium by 7.7% potassium in the blood) and (b) through reducing the signs of myocardial damage as demonstrated by the dynamics of alterations of cardiac enzymes concentrations in circulation.

Conclusion

Inclusion in the early postoperative period of complex intensive care of infusion of the solution of Reamberin in patients after cardiac surgery on the fibrillated heart with cardiopulmonary bypass followed by electrical defibrillation increased the effectiveness of the treatment. These results were evidenced by signs of recovery of the functionality of the myocardium, improving the dynamics of cardiac enzyme changes and normalization of blood acid-base status. These changes were accompanied by improved clinical course of the early postoperative period and reduced risk of complications and early mortality. The efficacy and good tolerability of the Reamberin infusions allow to recommend its inclusion in the protocols of post-operative therapy in cardiac surgery.

да и в условиях снижения компенсаторных возможностей сердца приводило к повреждению миокарда (повышенное содержание креатинкиназы, креатинкиназы-МВ и тропонина I). Включение в схему послеоперационной медикаментозной терапии Реамберина оказывало выраженное положительное влияние как на кислотно-основное состояние крови (повышение к концу первых суток послеоперационного периода концентрации натрия на 2,1% и калия на 7,7%, уменьшение признаков метаболического ацидоза), так и на показатели красной крови и свертываемости (рост гематокрита на 17,6%, протромбинового индекса на 4,8% и фибриногена на 25%), а также уменьшало признаки повреждения миокарда (выраженность изменений кардиоспецифических ферментов).

Литература

1. Canty J.M., Suzuki G., Banas M.D., Verheyen F., Borgers M., Fallavollita J.A. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ. Res.* 2004; 94 (8): 1142-1149. PMID: 15016734
2. Indik J.H., Donnerstein R.L., Berg R.A., Hilwig R.W., Berg M.D., Kern K.B. Ventricular fibrillation frequency characteristics are altered in acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1133-1138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259540.52062.99>. PMID: 17334241
3. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008; 79 (3): 350379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017>. PMID: 18963350
4. Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., Cronberg T., Friberg H., Hoedemaekers C., Horn J., Nolan J.P., Rossetti A.O., Soar J. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1779-1789. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>. PMID: 25438253
5. Valentinuzzi M.E. Cardiac fibrillation-defibrillation. In: Clinical and engineering aspects. Singapore: World Scientific Publishing; 2011: 279.
6. Akar F.G., Aon M.A., Tomaselli G.F., O'Rourke B. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (12): 3527-3535. PMID: 16284648
7. Vasquez A., Kern K.B. Myocardial dysfunction postresuscitation. In: Ornato J.P., Peberdy M.A. (eds.). *Cardiopulmonary Resuscitation.* Humana Press; 2005: 503-522.
8. Aversano T. Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. In: Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.). *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine.* Cambridge University Press; 2007: 282-297.
9. Singh D., Kolarova J.D., Wang S., Ayoub I.M., Gazmuri R.J. Myocardial protection by erythropoietin during resuscitation from ventricular fibrillation. In: Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.). *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine.* Cambridge University Press; 2007: 829-847.
10. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Петров Ю.П. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных постинфарктной стенокардией. *Вестн. интенсив. терапии.* 2007; 2: 36-42.
11. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 33-42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
12. Лазарев В.В., Ермолаева К.Р., Кочкин В.С., Цытин Л.Е., Попова Т.Г., Николаев Д.В., Болотов А.А., Вазанов Н.Н. Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периперационном периоде у детей. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (1): 33-38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>

Выводы

Включение в ранний послеоперационный период комплексной интенсивной терапии препарата Реамберин у больных после кардиохирургических вмешательств на фибриллирующем сердце в условиях искусственного кровообращения с последующей электрической дефибрилляцией повышает эффективность лечения, что проявляется положительной динамикой кардиоспецифических ферментов, нормализацией кислотно-основного состояния крови. Эффективность препарата и его хорошая переносимость позволяет рекомендовать его включение в схемы послеоперационного лечения в кардиохирургии.

References

1. Canty J.M., Suzuki G., Banas M.D., Verheyen F., Borgers M., Fallavollita J.A. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ. Res.* 2004; 94 (8): 1142-1149. PMID: 15016734
2. Indik J.H., Donnerstein R.L., Berg R.A., Hilwig R.W., Berg M.D., Kern K.B. Ventricular fibrillation frequency characteristics are altered in acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1133-1138. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259540.52062.99>. PMID: 17334241
3. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008; 79 (3): 350379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.09.017>. PMID: 18963350
4. Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., Cronberg T., Friberg H., Hoedemaekers C., Horn J., Nolan J.P., Rossetti A.O., Soar J. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1779-1789. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>. PMID: 25438253
5. Valentinuzzi M.E. Cardiac fibrillation-defibrillation. In: Clinical and engineering aspects. Singapore: World Scientific Publishing; 2011: 279.
6. Akar F.G., Aon M.A., Tomaselli G.F., O'Rourke B. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (12): 3527-3535. PMID: 16284648
7. Vasquez A., Kern K.B. Myocardial dysfunction postresuscitation. In: Ornato J.P., Peberdy M.A. (eds.). *Cardiopulmonary Resuscitation.* Humana Press; 2005: 503-522.
8. Aversano T. Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. In: Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.). *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine.* Cambridge University Press; 2007: 282-297.
9. Singh D., Kolarova J.D., Wang S., Ayoub I.M., Gazmuri R.J. Myocardial protection by erythropoietin during resuscitation from ventricular fibrillation. In: Paradis N., Halperin H.R., Kern K.B., Wenzel V., Chamberlain D.A. (eds.). *Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine.* Cambridge University Press; 2007: 829-847.
10. Gelis L.G., Medvedeva E.A., Ostrovsky Yu.P., Sevruk T.V., Ustinova I.B., Petrov Yu.P. Farmakologicheskaya zashchita miokarda pri koronarnom shuntirovani u bolnykh postinfarktnoi stenokardiei. [Pharmacological protection of myocardium in coronary bypass surgery in patients with postinfarction angina pectoris]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2007; 2: 36-42. [In Russ.]
11. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoi kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Metabolic effects of a succinic acid. *General Reanimatology.*]. 2014; 10 (1): 33-42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [In Russ.]

13. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 65-82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
14. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. СПб.; 2011: 32.
15. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд. М.; Высшая школа; 1990: 352.

Поступила 26.12.16

12. Lazarev V.V., Ermolaeva K.R., Kochkin V.S., Tsypin L.E., Popova T.G., Nikolaev D.V., Bologov A.A., Vaganov N.N. Vliyanie suksinat-soderzhashchego infuzionnogo rastvora na funktsiyu kletochnykh struktur v perioperatsionnom periode u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of succinate-containing infusion solution on cellular structures in children in the perioperative period. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (1): 33-38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>. [In Russ.]
13. Orlov Y.P., Govorova N.V. Rol suksinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65-82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
14. Yakovlev A.Yu. Reamberin v praktike infuzionnoi terapii kriticheskikh sostoyanii. [Reamberin practice of infusion therapy of critical states]. Sankt-Peterburg; 2011: 32. [In Russ.]
15. Lakin G.F. Biometriya. 4-e izd. [Biometrics. 4-th. ed.]. Moscow; Vysshaya Shkola; 1990: 352. [In Russ.]

Submitted 26.12.16

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, niiogramn@niiogramn.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

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ТРАВМОЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

А. М. Хаджибаев, Р. О. Рахманов, П. К. Султанов, В. Х. Шарипова

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

Diagnosis and Treatment of Chest Injury and Emergency Diseases of Chest Organs

A. M. Khadjibaev, R. O. Rakhmanov, P. K. Sultanov, V. Kh. Sharipova

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

Цель исследования: оценить эффективность видеоторакоскопии при диагностике и лечении больных с травмами и неотложными заболеваниями органов грудной полости.

Материал и методы. Провели анализ результатов лечения 2111 больных с травмами и неотложными заболеваниями органов грудной полости. Все больные находились на стационарном лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи с 2001 по 2014 гг. На этапах начальной диагностики проводили рентгенологические, компьютерно-томографические исследования и видеоторакоскопию. Видеоторакоскопию выполнили при травме грудной клетки у 844 пострадавших, при спонтанном пневмотораксе — у 290 больных. Осложненные формы эхинококкоза легких наблюдали у 238 (11,3%) больных, из которых 72 (30,3%) больным выполнена видеоторакоскопия с последующей миниторакотомией.

Результаты. Выявили, что видеоторакоскопия при травме грудной клетки позволяет уменьшить частоту широкой торакотомии с 9,4 до 4,7%, повторных оперативных вмешательств с 17,4 до 0,5% и частоту ранних послеоперационных осложнений с 25,4 до 10,9%. Видеоторакоскопия при спонтанном пневмотораксе позволяет снизить частоту повторных вмешательств с 19,8 до 1,7%. Видеоторакоскопия и видеоассистированные вмешательства позволили ликвидировать патологию легких и плевры у 1206 (57,1%) больных, а традиционные методы лечения — у 905 (42,9%).

Выводы. Для повышения эффективности диагностики и хирургического лечения травмы груди и неотложных состояний, обусловленных заболеваниями органов грудной клетки, наряду с полипозиционной рентгеноскопией, рентгенографией, компьютерной томографией грудной клетки в алгоритм исследований показано включение видеоторакоскопии.

Ключевые слова: травма груди; спонтанный пневмоторакс; плевральная пункция; торакоцентез; видеоторакоскопия; осложнения, летальность

Goal of research: to evaluate efficiency of videothoracoscopy in diagnosis and treatment of patients with injuries and emergency diseases of chest organs.

Material and methods: Study was based on treatment results analysis of 2111 patients with injuries and chest organs emergency diseases, who were treated at Republican Research Centre of Emergency Medicine in 2001-2014. Chest trauma made up 1396 (66,1%) victims. There were 477 (22,6%) patients with spontaneous pneumothorax. At the stages of initial diagnosis, the radiologic evaluations, CT investigations and videothoracoscopies were performed. In chest trauma patients the videothoracoscopy underwent in 844 cases, in spontaneous pneumothorax this method was employed in 290 patients. Complicated forms of lung echinococcosis were observed in 238 (11,3%) patients and complicated forms of lung echinococcosis were evident in 72 patients.

Адрес для корреспонденции:

Руслан Рахманов
E-mail: dr_rro@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Ruslan Rakhmanov
E-mail: dr_rro@mail.ru

Results. Videothoracoscopy and video-assisted interventions allowed to eliminate lungs and pleura pathology in 1206 (57,1%) patients, whereas the traditional methods were effective only in 905 cases (42,9%).

Conclusions. Investigation methods such as multiplanar radioscopy, radiography, chest CT and videothoracoscopy must be included into algorithm of diagnosis and surgical treatment of chest injuries and emergency diseases of chest organs. At chest trauma the videothoracoscopy allows to avoid broad thoracotomy from 9,4% to 4,7% of cases, to reduce the frequency of repeated interventions from 17,4% to 0,5% and diminish a number of early post-surgery complications from 25,4% to 10,9%. Videothoracoscopy of chest traumas allows to reduce frequency of repeated interventions from 19,8 to 1,7%.

Key words: chest injury; spontaneous pneumothorax; pleurocentesis; thoracentesis ; video-thoracoscopy; complications; lethality

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-57-67

Введение

Вопросы диагностики и лечения травм и неотложных заболеваний органов грудной клетки, сопровождающихся внутриплевральными осложнениями, до настоящего времени остаются одной из наиболее актуальных проблем ургентной торакальной хирургии [3, 7, 8]. Настораживает то обстоятельство что, несмотря на значительные достижения в области анестезиологического обеспечения торакальных оперативных вмешательств, совершенствование техники их выполнения, число неудовлетворительных результатов и послеоперационных осложнений при данных патологиях не имеет тенденции к снижению [4, 6, 10, 11].

Надо отметить, что среди вопросов ургентной хирургии травм и неотложных заболеваний грудной клетки, требующих своего разрешения особое место занимает проблема осуществления надежного аэрогемостаза [6, 10]. Достижения современной медицинской науки, к сожалению, не разрешили до конца проблемы гемостаза, герметизации поврежденной легочной ткани и профилактики инфекции при травмах и неотложных заболеваниях грудной клетки, которые неразрывно связаны с достаточно большим количеством (от 20 до 50%) специфических послеоперационных осложнений [4, 6, 10, 11].

Послеоперационные внутриплевральные осложнения являются основной причиной неудовлетворительных результатов проводимого лечения больных с травмами и неотложными заболеваниями грудной клетки, нередко приводят к летальному исходу. Среди послеоперационных осложнений ведущее место занимают внутриплевральные осложнения. Из них чаще встречаются остаточный и свернувшийся гемоторакс (до 21%), а также посттравматическая эмпиема плевры (до 2–10%) [1, 5, 14].

В настоящее время арсенал хирургического лечения травм и неотложных состояний, обусловленных заболеваниями органов грудной клетки, сопровождающихся внутриплевральными осложнениями, наряду с традиционной торакотомией

Introduction

Nowadays issues of diagnostic tools and treatment of injuries and emergency diseases of chest organs accompanying by intrapleural complications still remain one of the sophisticated problems of urgent thoracic surgery [3, 7, 8]. In spite of significant achievements in the field of anaesthetic management of thoracic operative interventions and improved technique, the number of unsatisfactory results and post-operative complications of these pathological conditions does not have a tendency to decreasing [4, 6, 10, 11].

It is necessary to note that among issues of emergency surgery of injuries and chest diseases required to be solved, a special place belongs to problems of performing safety airhemostasis [6, 10]. Unfortunately, achievements of modern medicine have not solved problems of hemostasis, injured pulmonary tissue closure and preventing the infections at injury site as well as development of chest emergency diseases.

Relevance of achieving safety airhemostasis in surgical pulmonology is closely connected with increased numbers (from 20 to 50%) of specific post-operative complications presumably due to inefficiency of technology [4, 6, 10, 11].

Nowadays, an arsenal of injuries and emergency chest organ diseases requires surgical treatment combined with traditional thoracotomy and includes minimally-invasive interventions and manipulations [2, 12, 13, 15].

Post-operative intrapleural complications are the main reason of insufficient results of conducting cure of patients with injuries and emergency chest diseases and often lead to lethal outcome. Intrapleural complication has a leading place among post-operative complications. Residual and clotted hemothorax occur more often among them (up to 21%) and also post-traumatic pleural empyema (up to 2–10%) [1, 5, 14].

In spite of contemporary achievements, a number of issues concerning diagnosis and surgical treatment of injuries and chest organs emergency diseases still remains unsolved.

Goal of research: to evaluate whether the videothoracoscopy may improve diagnosis and treat-

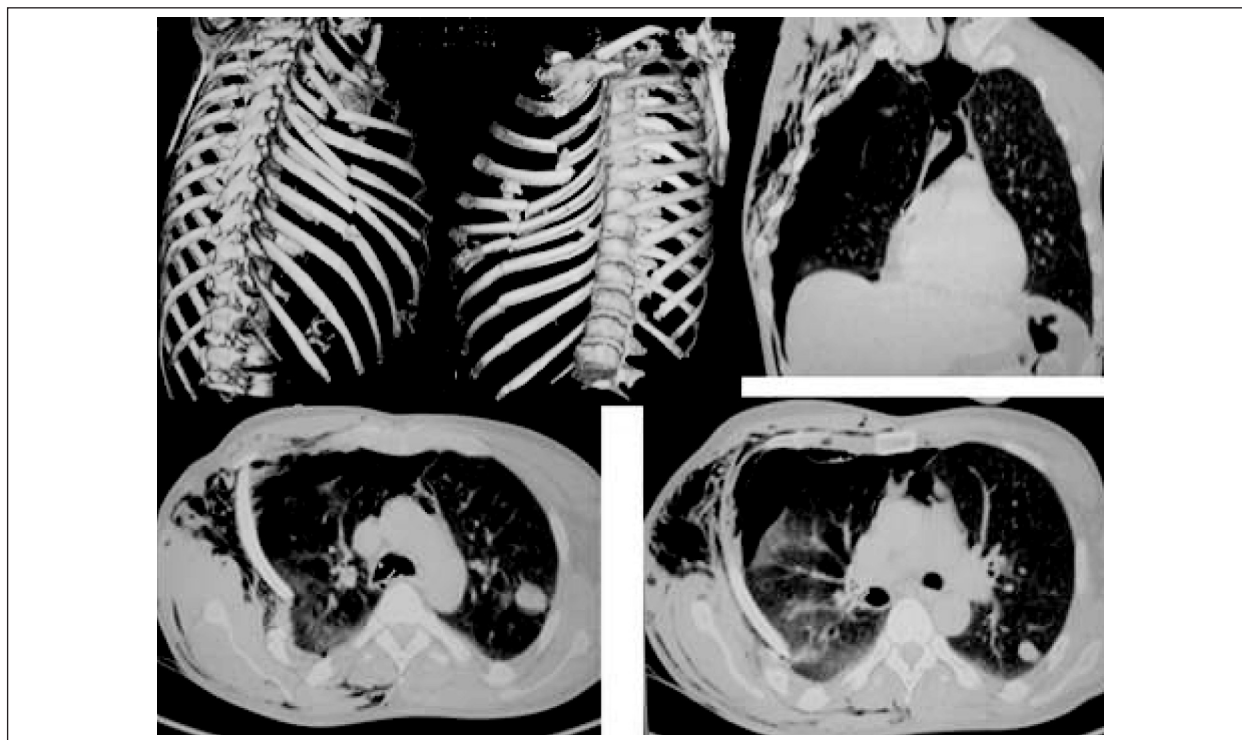


Рис. 1. Компьютерная томография грудной полости. Множественные переломы ребер справа, ГПТ справа, эмфизема грудной клетки, ушиб легких и пневмомедиастинум.

Fig. 1. Computer tomography of chest. Multiple rib fractures from the right, HPT from the right, emphysema of chest, lungs hurt and pneumomediastinum.

включает в себя малоинвазивные вмешательства и манипуляции [2, 9, 12, 13, 15].

Однако, несмотря на современные достижения, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся непосредственно диагностики и хирургического лечения травмы и неотложных заболеваний органов грудной клетки.

Цель работы — оценить эффективность видеоторакоскопии при диагностике и лечении больных с травмами и неотложными состояниями, обусловленными заболеваниями органов грудной клетки.

Материал и методы

Провели анализ результатов лечения 2111 больных с травмами и неотложными заболеваниями органов грудной клетки, находившихся на стационарном лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи с 2001 по 2014 годы. Мужчин было 1727 (81,8%), женщины — 384 (18,2%).

Травма груди составила 1396 (66,1%) случаев. У больных в возрасте от 15 до 83 лет мужчин было 1192 (85,4%), женщины — 204 (14,6%). Около половины пострадавших (51,9%) поступило в течение первых 6-и часов. Закрытую травму груди наблюдали у 952 (68,2%) пострадавших, а открытую травму — у 444 (31,8%).

Различные патологические изменения при рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки выявили у 1304 (93,4%) больных (рис. 1). Гемоторакс определили у 240 (17,2%) больных, пневмоторакс — у

ment results of patients with injuries and chest organs emergency diseases.

Materials and Methods

Study was based on treatment results analysis of 2111 patients with injuries and chest organs emergency diseases, admitted at the Republican Research Centre of Emergency Medicine from 2001 till 2014. Cohorts included 1727 men (81.8%) and 384 (18.2%) women.

Chest injury made up 1396 (66.1%) victims. There were 1192 (85.4%) men and 204 (14.6%) women at the age from 15 to 83 years. The half of victims (51.9%) were admitted within first six hours. Blunt chest trauma was observed in 952 (68.2%) patients and open injury evidenced in 444 (31.8%).

Different pathologic changes of chest at X-ray and computer tomography (CT) (fig.1) were revealed in 1304 (93.4%) patients. Thus, the hemothorax was defined in 240 (17.2%) patients, pneumothorax in 360 (25.8%) patients, hemopneumothorax — in 768 (55.0%) cases, subcutaneous chest emphysema — in 684 (49.0%) cases, lungs hurt — in 36 (2.6%) cases, dilatation of heart shadow — in 28 (2.0%) patients and pneumomediastinum — in 28 (2.0%) cases. Single rib fracture was revealed in 292 (30.7%) patients and multiple rib fractures — in 656 (68.9%) cases.

Ultrasound diagnostic testing (USD) of chest and abdominal cavity has been performed in 1284 (92.0%) patients. Basic task of sonography at chest injuries was revealing the hemothorax, and it was defined in 884 (68.8%) cases. In 104 (8.1%) victims USD was uninformative subject to subcutaneous chest emphysema. But USD

Guidelines for Practitioner

360 (25,8%), гемопневмоторакс — у 768 (55,0%), подкожную эмфизему грудной клетки — у 684 (49,0%), ушиб легких — у 36 (2,6%), расширение тени сердца — у 28 (2,0%) и пневмомедиастинум — у 28 (2,0%). Одиночный перелом ребра выявлен у 292 (30,7%) пострадавших, а множественные переломы ребер — у 656 (68,9%).

УЗИ грудной клетки и брюшной полости провели у 1284 (92,0%) больного. Гемоторакс обнаружили в 884 (68,8%) случаях. У 104 (8,1%) пострадавших УЗИ оказалось неинформативным в связи с подкожной эмфиземой грудной клетки. Вместе с тем, УЗИ в 304 (23,7%) случаях позволило обнаружить изменения со стороны брюшной полости у больных с сочетанной травмой.

Вышеперечисленный перечень инструментального обследования у 844 пострадавших был дополнен видеоторакоскопией, показаниями к проведению которой явились гемопневмоторакс у 540 (64,0%), гемоторакс — у 160 (19,0%), пневмоторакс — у 124 (14,7%), изолированная подкожная эмфизема без признаков гемопневмоторакса — у 12 (1,4%), расширение границ сердца — у 8 (0,9%) больных.

С помощью эндоскопической ревизии плевральной полости у пострадавших с закрытой травмой груди обнаружили практически все наиболее вероятные при подобном характере травмы варианты повреждений грудной стенки, плевральных листков, средостения и легких. Обнаружили, что закрытая травма неизбежно сопровождается субплевральными гематомами в области переломов ребер (452 больных), почти всегда там же имеют место разрывы парietальной плевры (444 больных). Во всех случаях, при которых показанием к видеоторакоскопии являлись гемопневмоторакс или пневмоторакс, а также подкожная эмфизема, обнаружили разрывы (408 больных) или буллы (8 больных) легкого.

Значение видеоторакоскопии еще более возрастает при проникающих ранениях груди, так как достоверная диагностика вероятного повреждения сердца и диафрагмы с помощью традиционных средств эндовизуализации крайне затруднена. Так, почти у каждого 4-го раненного в грудь, подвергнутого видеоэндоскопии, выявили повреждения диафрагмы. В 8 случаях, когда отсутствовали клинические, рентгенологические и УЗИ-признаки ранения сердца, видеоторакоскопия позволила обнаружить это грозное осложнение травмы.

Со спонтанным пневмотораксом поступили 477 (22,6%) больных, из них 403 (84,5%) мужчины и 74 (15,5%) женщины. 406 (85,1%) больных были трудоспособного возраста. В первые 6 часов после развития пневмоторакса в стационар поступили 27 (5,7%) больных, от 6 до 12 часов — 145 (30,4%), через 12–24 часа — 191 (40%) больных, спустя 24 часа — 114 (23,9%). 384 (80,5%) больных были курильщиками.

Основным методом выявления свободного или ограниченного скопления воздуха в плевральной полости, определения его локализации и величины пневмоторакса являлась обзорная рентгенография органов грудной клетки. По степени коллабироваия легкого выделяли малый пневмоторакс — коллабироваия легкого на 1/3 объема — у 186 (39,0%) больных; средний — коллабироваия на 1/2 объема — у 171 (35,9%); большой — коллабироваия более чем на 1/2 объема — у 57 (11,9%) и тотальный пневмоторакс — полный коллапс легкого — у 63 (13,2%). У 290 (60,8%) обследованных имел место лево-

в 304 (23,7%) случаях allowed to detect changes in abdominal cavity in patients with combined injury.

Abovementioned list of instrumental investigations in 844 cases was complemented by videothoracoscopy, indications for which included hemopneumothorax in 540 (64.0%) cases, hemothorax — in 160 (19.0%) cases and, pneumothorax in 124 (14.7%) patients; isolated subcutaneous emphysema without hemopneumothorax signs occurred in 12 (1.4%) cases, whereas dilatation of heart shadow was evidenced in 8 (0.9%) patients.

With the aid of endoscopic revision of pleural cavity in patients with blunt chest trauma it was possible to detect practically all types of injuries of chest wall, pleural lesions, mediastinum and lungs alterations. Closed injury was accompanied with sub-pleural hematomas in ribs fractures area (452 patients), almost always there were parietal pleura ruptures (444 cases). In all cases, when indications for videothoracoscopy included hemopneumothorax, or pneumothorax, or subcutaneous emphysema the ruptures of lungs ($n=408$) or bulla ($n=8$) were revealed.

Importance of videothoracoscopy increases at penetrating chest wound since the probability traditional endovisualization is rather complicated, is higher than at closed chest injury. Therefore, almost in each one-fourth of wounded chests the diaphragm injuries were revealed by videothoracoscopy. In 8 cases, when clinical, X-ray and USD patterns of heart wound were absent, videothoracoscopy allowed to reveal the severe complication of injury.

477 (22.6%) patients admitted with spontaneous pneumothorax were 403 (84.5%) men and 74 (15.5%) women among them. 406 (85.1%) patients were at able-bodied age. Within the first 6 hours of pneumothorax development, 27 (5.7%) patients were admitted to hospital, 145 (30.4%) patients were admitted from 6 to 12 hours, 191 (40%) patients were admitted after 12–24 hours, 24 hours later 114 (23.9%) patients were admitted at the Centre. 384 (80.5%) patients were smokers.

Free or limited air accumulation in pleural cavity, detection of its localization and pneumothorax size were evaluated by radiography of chest organs. By the level of lungs collapse small pneumothorax was diagnosed (lungs collapse for 1/3 of volume in 186 (39.0%) patients, medium size of the lungs collapse for 1/2 of volume — in 171 (35.9%) patients, large-size lungs collapse — for more than 1/2 of volume — in 57 (11.9%) patients and total pneumothorax (total lungs collapse) was diagnosed in 63 (13.2%) patients. In 290 (60.8%) of patients there was left-sided pneumothorax, in 183 (38.4%) pneumothorax was right-sided, in 4 (0.8%) cases double-sided pneumothorax was identified. At videothoracoscopy at the time of initial diagnosis in 290 (60.8%) patients with spontaneous pneumothorax multiple (179) and single bullas ($n=92$) were revealed. Most often (in 148 cases, or 51.0%) the bullous changes were located only in the upper part and rarely — in 93 (32.1%) patients the observed lesions of all parts occurred. Only 29 (10.0%) patients exhibited isolated lesions of medium ($n=5$) or lower ($n=24$) parts of the lungs. In 20 (6.9%) patients no signs of pneumothorax were determined by endoscopy.

Complicated forms of hydatid disease of lung were observed in 238 (11.3%) patients. This cohort included 132 (55.5%) men and 106 women (44.5%). Patients were at the age of: 15–24 years ($n=94$, 39.5%), 25–44 years ($n=105$, 44.1%), 45–59 years ($n=32$, 13.4%), 60–74 years



Рис. 2. Рентгенограмма грудной полости. Эхинококкоз верхней доли правого легкого с прорывом в бронх.
Fig. 2. X-ray of chest. Echinococcosis of upper part of the right lung with break into bronchus.



Рис. 3. Рентгенограмма грудной полости. Двусторонний эхинококкоз с прорывом кисты левого легкого в левую плевральную полость. Гидропневмоторакс слева.
Fig. 3. X-ray of chest. Two-sided echinococcosis with left lung cyst break into the left pleural cavity. Hydropneumothorax from the left.

сторонний пневмоторакс, у 183 (38,4%) — правосторонний, у 4 (0,8%) — двусторонний.

При применении видеоторакоскопии на этапах инициальной диагностики у 290 (60,8%) больных со спонтанным пневмотораксом выявили множественные (179) и одиночные буллы (92). Наиболее часто — у 148 (51,0%) буллезные изменения локализовались изолированно в верхней доле, несколько реже — у 93 (32,1%) наблюдали поражение всех долей и только у 29 (10,0%) больных имелось изолированное поражение средней (5) или нижней долей (24). Еще у 20 (6,9%) больных причина пневмоторакса эндоскопически не установлена.

Осложненные формы эхинококкоза легких наблюдали у 238 (11,3%) больных. Мужчин было — 132 (55,5%), женщин — 106 (44,5%). Больные были в возрасте: 15–24 лет — 94 (39,5%), 25–44 — 105 (44,1%), 45–59 — 32 (13,4%), 60–74 — 5 (2,1%), больше 75 — 2 (0,8%), при этом лица трудоспособного возраста составили 83,6%.

При клинико-рентгенологическом исследовании грудной клетки эхинококкоз правого легкого наблюдали у 136 (57,1%) больных (рис. 2), левого — у 85 (35,7%) и двусторонний эхинококкоз — у 17 (7,1%). Нагноение кисты выявили у 76 (31,9%) больных, прорыв кисты в бронх — у 123 (51,7%) (рис. 3), прорыв кисты в плевральную полость — у 19 (8,0%) (рис. 4), прорыв кисты в бронх и в плевральную полость — у 3 (8,0%), кровохарканье — у 4 (1,7%), другие осложнения — у 13 (5,5%). В правом легком локализовались 206 (55,1%) кист, в левом легком — 168 (44,9%). Из 277 осложнений в правом легком наблюдали в 153 (55,2%) кистах, в левом — в 124 (44,8%). Наиболее часто осложнялись кисты, расположенные в нижних долях легких: справа — 30,7% кист, слева — 25,9%; значительно меньше — в верхней доле слева 18,7%, в верхней доле справа — 14,4% и в средней доле правого легкого — 10,1%. Чем большим было количество кист, тем чаще наступали осложнения. Развитию осложнений способствовал и объем кисты. При малых кистах (до 6 см) осложнения наблюдали в 23 (8,3%) случаях, при средних (6–10 см) — в 119 (43,0%) и при кистах больших размеров (более 10 см) — в 135 (48,7%). У 59 (24,8%) больных наблюда-



Рис. 4. Компьютерная томограмма грудной полости. Эхинококкоз верхней доли правого легкого с прорывом в бронх.
Fig. 4. Computer tomogram of chest. Echinococcosis of upper part of the right lung with break into bronchus.

($n=5$, 2,1%), elder than 75 years ($n=2$, 0,8%) and persons of able-bodied age included 83.6% of patients.

During clinical-radiologic investigation the chest echinococcosis of the right lung was observed in 136 (57.1%) patients (Fig. 2), left lung echinococcosis was revealed in 85 (35.7%) patients and double-sided echinococcosis — in 17 (7.1%) patients. Cyst suppuration was revealed in 76 (31.9%) patients, cyst break into bronchus — in 123 (51.7%) (Fig. 3), cyst break into pleural cavity — in 19 (8.0%) (Fig. 4), cyst break into bronchus and pleural cavity — in 3 (8.0%), blood spitting — in 4 (1.7%), the other complications — in 13 (5.5%) cases. Cysts were located within the right lung in 206 (55.1%) cases, in the left lung — in 168 (44.9%) cases. Complications in the right lung were observed in 153 (55.2%) cysts, in the left one — in 124 (44.8%) patients of total of 277 patients. Most often the complicated cysts were located in lower parts of lung: from the right side —

ли сочетанные кисты (35 — в печени, 2 — в селезенки, 22 — в других органах).

Результаты и обсуждение

Для сравнительной характеристики диагностики и хирургического лечения травмы груди нами сформированы 2 группы больных. 1-ю группу составили 552 (39,5%) больных, у которых обследование и традиционное лечение проводили без применения видеоторакоскопии. Во 2-ю группу вошли 844 (60,5%) больных, у которых на этапе инициальной диагностики и хирургического лечения была применена видеоторакоскопия. В 1-й группе больных с традиционной тактикой хирургического лечения травмы груди были применены плевральные пункции (128 пациента), дренирование плевральной полости (400) и первичная широкая торакотомия (24). Показанием к пункционному ведению пострадавших был малый гемоторакс или пристеночный пневмоторакс до 1/3 объема легкого. Кроме того, при ранениях грудной клетки обязательным условием к плевральной пункции являются отсутствие множественных ран и локализация раны в «безопасных зонах»: вне «сердечной» и «торакоабдоминальной» зон. Почти у половины больных (56 человек (43,8%)), подвергнутых плевральной пункции нам не удалось достичь желаемого результата, в связи с чем в 48-и (37,5%) случаях прибегнули к дренированию плевральной полости и еще в 8-и (6,3%) — к широкой торакотомии. В обеих группах больных первичная широкая торакотомия обеспечила хирургический доступ для надежной ликвидации всех выявленных последствий травмы груди, но тем не менее, предварительная торакоскопическая ревизия плевральной полости позволяет избежать напрасной торакотомии. Во всех 40 случаях конверсии видеоторакоскопии в широкую торакотомию во 2-й группе больных были выполнены манипуляции, технически сложно выполнимые эндоскопически (ушивание разрывов легкого — 12, раны нижней полой вены — 4, сердца — 8, перикардия и ревизия сердца по поводу повреждения перикарда 16). В то же время в 1-й группе пострадавших из 24-х первичных и 28-и вторичных торакотомий в 12-и случаях нам пришлось ограничиться удалением свернувшегося гемоторакса, еще в 12-и эпизодах — ушиванием поверхностного ранения легкого (8) и разрыва буллы легкого. Все перечисленные манипуляции можно было бы выполнить при видеоторакоскопии. Во 2-й группе больных из 152-х случаев конверсии видеоторакоскопии в 112-и эпизодах мы смогли ограничиться видеоассистированными вмешательствами через миниторакотомный доступ, используя ту же торакоскопическую технику.

30.7% cysts, from the left side — 25.9%; significantly less — in upper part from the left lung (18.7%), and in the upper part from the right lung segments (14.4%) as well as in the medium part of the right lung (10.1%). Complication In small cysts (up to 6 cm) complications were observed in 23 (8.3%) cases, at medium cysts (6–10 cm) — in 119 (43.0%) cases and at large-sized cysts (more than 10 cm in diameter) — in 135 (48.7%) patients. In 59 (24.8%) patients combined cysts were observed (35 — in liver, 2 — in spleen, 22 — in other organs).

Results and Discussion

To compare the characteristics of diagnosis and surgical treatment of chest injuries two groups were formed. The first group was comprised of 552 (39.5%) patients who were performed examination and traditional treatment without using videothoracoscopy. There were 844 (60.5%) patients in which the initial diagnosis and surgical treatment was performed with the aid of videothoracoscopy. In the first patients group the traditional surgical treatment tactics of chest injury pleural punctures (128 patients), pleural cavity drainage (400) and primary broad thoracotomy (24) was employed. Indication for paracentetic management of victims included small hemothorax or parietal pneumothorax of up to 1/3 of lung's volume. Besides, at chest wounds the obligatory condition for pleural puncture was the absence of multiple wounds and wound location in «safety areas»: out of «cardiac» and «thoraco-abdominal» zones. Almost in half of patients ($n=56$, or 43.8%) with pleural puncture the desired result was not achieved, in 48 (37.5%) cases draining the pleural cavity was performed. In 8 (6.3%) patients broad thoracotomy was carried out. Recent years the paracentetic management of complicated chest injuries was refused. In both groups the initial broad thoracotomy provided the extended surgical approach for reliable elimination of all complications of chest injury; however, preliminary thoracoscopic revision of pleural cavity allowed to avoid of vain thoracotomy. In all 40 conversion cases of videothoracoscopy into broad thoracotomy in the second patients group the procedures technically difficult to perform were initiated. They included endoscopy y (closure of lung rupture, $n=12$, closure of lower caval vein wound, $n=4$, heart, $n=8$, pericardiotomy and heart revision subject to pericardium injury, $n=16$). At the same time, in the first group of patients (in 12 patients of 24 initial and 28 secondary thoracotomies) elimination of clotted hemothorax was achieved, and in 12 cases the closure of superficial lung wound (8) and bulla's rupture be performed under the videothoracoscopy evaluation. In the second group, in 112 episodes of 152 cases of videothoracoscopy conversion it was possible to confine ourselves by video-assisted interventions through minithoracotomic approach using the same thoracoscopic technique.

Характер послеоперационных осложнений. Nature of post-operative complications.

Type of complication	Number of complications in groups, abs (%)	
	I, n=552	II, n=844
Non-specific complications	40 (7.2)	44 (5.2)
Post-operative pneumonia	40 (7.2)	44 (5.2)
Specific complications	100 (18.1)	48 (5.7)
Post-operative wound abscess	8 (1.4)	8 (0.9)
Preserving pneumothorax	56 (10.1)	—
Clotted hemothorax	4 (0.7)	—
Exudative pleurisy	24 (4.3)	36 (4.3)
Atelectasis	4 (0.7)	—
Intrapleural bleedings	4 (0.7)	4 (0.5)
Totally	140 (25.4)	92 (10.9)

Примечание. Number of complications in groups, abs (%) — количество осложнений в группах, абсолютное (%); type of complication — вид осложнения; non-specific complications — неспецифические осложнения; post-operative pneumonia — послеоперационная пневмония; specific complications — специфические осложнения; post-operative wound abscess — нагноение послеоперационной раны; preserving pneumothorax — сохраняющийся пневмоторакс; clotted hemothorax — свернувшийся гемоторакс; exudative pleurisy — экссудативный плеврит; atelectasis — ателектаз легкого; intrapleural bleedings — внутриплевральное кровотечение; totally — всего.

После хирургической ликвидации плевральных осложнений проведена внутренняя пневматическая стабилизация флотирующих переломов ребер (длительная искусственная вентиляция легких) — у 124-х (8,9%) больных, фиксирующая повязка — 36-и (2,6%), наружная фиксация ребер под контролем видеоторакоскопии (метод клиники) — у 17-и (1,2%), вытяжение — у 2-х (0,1%). Выявили, что миниинвазивная наружная фиксация под контролем видеоторакоскопии уменьшает продолжительность искусственной вентиляции легких до $2,1 \pm 1,0$ суток, снижает частоту тяжелой посттравматической пневмонии и летальность до 11,8%, по сравнению с применением внутренней пневматической стабилизации, фиксирующей повязки и вытяжения ($5,6 \pm 2,7$ суток, 41,7 и 20,8% соответственно).

Адекватная эндоскопическая ревизия и оценка внутриплевральной ситуации позволили нам выбрать оптимальную хирургическую тактику и снизить частоту реопераций до 0,5% против 17,4% в группе с традиционной хирургической тактикой. В дополнение к высокой диагностической эффективности видеоторакоскопии, метод отличается еще и достаточно широкими лечебными возможностями, что способствует снижению частоты торакотомии до 4,7%, тогда как при традиционной тактике первичные (24) и вторичные (28) торакотомии осуществлялись в 9,4% случаях (у 52 из 552 больных).

Таким образом, видеоторакоскопия и видео-ассистированные вмешательства позволили нам ликвидировать внутриплевральные осложнения травм у 312 (37,0%) больных, не считая рутинные аспирации излившейся крови. При этом послеоперационные осложнения возникли у 92 (10,9%) пострадавших 2-й группы, тогда как при традиционной тактике — у 140 (25,4%) больных (таблица).

Большинство послеоперационных осложнений ликвидированы консервативно или средства-

After surgical elimination of pleura-pulmonary complications the internal pneumatic stabilization of floating rib fractures (long-term artificial lungs ventilation) was evident in 124 (8.9%) patients, fixed bandage — in 36 (2.6%) cases, external ribs fixation under videothoracoscopy control (clinical method) — in 17 (1.2%) patients, traction — in 2 (0.1%) patients. Comparative characteristics showed that mini-invasive external fixation under videothoracoscopy reduced duration of ALV up to 2.1 ± 1.0 days and frequency of severe post-traumatic pneumonia and lethality up to 11.8% compared to internal pneumatic stabilization, fixed bandage and traction group (5.6 ± 2.7 days, 41.7% and 20.8% correspondingly).

Adequate endoscopic revision and estimation of intrapleural situation allowed physicians to choose optimal surgical tactics and to reduce frequency of reoperations up to 0.5% against 17.4% in the group with traditional surgical tactics. In addition to high diagnostic efficiency of videothoracoscopy, the method differed by increased therapeutic modalities and promoted reducing the thoracotomy up to 4.7%. In comparison, by traditional tactics, initial (24) and secondary (28) thoracotomies were performed in 9.4% cases (in 52 from 552 patients).

therefore, videothoracoscopy and video-assisted interventions allowed to eliminate intrapleural complications of injuries in 312 (37.0%) patients excluding routine aspirations of poured out blood. Post-operative complications occurred in 92 (10.9%) patients of the second group and in 140 (25.4%) patients treated by traditional approach (Table).

Majority of post-operative complications are eliminated conservatively or by means of small surgery (pleural punctures and pleural cavities drainage). Repeated surgical interventions such as thoracotomy were performed in 28 (5.1%) patients of the first («traditional») group and in 4 (0.5%) patients of the second group.

ми малой хирургии (плевральными пункциями и дренированием плевральных полостей). Повторные хирургические вмешательства в виде торакотомии выполнены у 28 (5,1%) пострадавших 1-й группы и 4 (0,5%) больных 2-й группы.

Все больные со спонтанным пневмотораксом для оценки результатов лечения были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 14 (2,9%) больных, у которых использовали пункционный метод лечения спонтанного пневмоторакса, во 2-ю — 173 (34,2%) больных, которым произведено дренирование плевральной полости, и в 3-ю группу — 290 (60,8%) больных, у которых выполнены видеоторакоскопические вмешательства. У 5 (35,7%) больных 1-й группы полное расправление легкого наступило после однократной плевральной пункции, 9 (64,3%) пришлось выполнить повторные плевральные пункции с обязательным проведением контрольного рентгенологического исследования грудной клетки с целью оценки эффективности манипуляции, которая у 4 (28,6%) оказалась безуспешной, в связи с чем в дальнейшем от этой методики лечения мы отказались. Во 2-й группе после дренирования плевральной полости у 149-и (86,1%) больных пневмоторакс был ликвидирован без дополнительных вмешательств. У 14-и (8,1%) больных пришлось установить дополнительный дренаж, у 10-и (5,8%) — прибегнуть к широкой торакотомии. В 3-й группе электротермический плевродез парietальной плеврой выполнен у 83-х (28,6%) больных, коагуляция единичных булл размером не более 2 см — у 39-и (13,4%), с применением аргона — у 5-и (1,7%), атипичная резекция буллезно-измененного участка — у 20-и (6,9%), декорткация легкого — 1-го (0,3%). Видеоассистированные вмешательства произведены 143-м (49,3%) больным: 95-и (32,8%) — иссечение и ушивание множественных и крупных булл более 2 см, 44-м (15,2%) — атипичную резекцию легкого, 3-м (1,0%) — видеоассистированный пневмоллиз и плевродез по поводу спаечного процесса и ригидного легкого, 2-м (0,7%) — перевязку буллы. Еще у 12-и (6,4%) из 187-и больных в связи безуспешностью плевральной пункции (4) и дренирования плевральной полости (8) были вынуждены прибегнуть к отсроченной видеоторакоскопии. Таким образом, видеоторакоскопия была выполнена 302-м (63,3%) больным. У 6-и (2,1%) больных видеоассистированное вмешательство выполнено на 4-е сутки после торакоскопической коагуляции множественных булл на верхушке правого легкого в связи с сохранением утечки воздуха. Кроме того, еще у 14-и (4,8%) больных после видеоторакоскопии (8) и видеоассистированного вмешательства (6) мы наблюдали длительное (более 4-х сут.) поступление воздуха по плевральному дренажу, которое самостоятельно разрешилось в последующие сутки.

For estimation of treatment results all patients with spontaneous pneumothorax were randomized into 3 groups. 14 (2.9%) patients were included into the 1st group in whom paracentetic treatment method was employed, in the 2nd group there was 173 (34.2%) patients with pleural cavity drainage and in the 3rd group there was 290 (60.8%) patients with videothoroscopic interventions. In 5 (35.7%) patients of the 1st group the total expansion of lung became evident after single pleural puncture, in 9 (64.3%) cases the repeated pleural punctures with obligatory control by X-ray investigation of chest with the aim of estimation of procedure's efficiency was performed in which 4 (28.6%) cases appeared unsuccessful and the treatment method was interrupted. In the 2nd group after pleural cavity drainage in 149 (86.1%) patients the PT was eliminated without additional interventions. In 14 (8.1%) patients we had to perform an additional drainage, in 10 (5.8%) — broad thoracotomy was used. In the 3rd group thermal-electric pleurodesis of parietal pleura has been performed in 83 (28.6%) patients, coagulation of the single bullas with the size not more than 2 cm — in 39 (13.4%), with the use of argon — in 5 (1.7%), atypical resection of bullous-changed part — in 20 (6.9%), decortication of lung — 1 (0.3%). Video-assisted interventions have been performed in 143 (49.3%) patients: in 95 (32.8%) — excision and closure of multiple and big bullas more than 2 cm, in 44 (15.2%) — atypical resection of lung, in 3 (1.0%) — video-assisted pneumolysis and pleurodesis subject to commissural process and rigid lung, in 2 (0.7%) — ligation of bulla were performed. In 12 (6.4%) of 187 patients, due to unsuccessful pleural puncture ($n=4$) and plural cavity drainage ($n=8$), videothoracoscopy was postponed. Thus, totally the videothoracoscopy was performed in 302 (63.3%) patients. In 6 (2.1%) victims the video-assisted interventions have been done 4 days after thoracoscopic coagulation of multiple bullas located at the top of a right lung (subject to preservation of an air leakage). Besides, in 14 (4.8%) cases after videothoracoscopy (8) and video-assisted intervention (6) we were observing continuous (more than 4 days) air entry through pleural drainage which stopped without assistance the following day.

To prevent spontaneous pneumothorax relapse independently on the presence, sizes and location of bullas have been, pleurodesis was performed mainly within the upper half of parietal pleura. In 239 (82.4%) cases punctate bipolar electrocoagulation down and strictly on the middle of internal surface of upper of 4–5 ribs pleurodesis with 5% iodine solution was performed in 51 (17.6%) cases to avoid the injuries of intercostals vessels and nerve fibers. No operative and post-operative complications due to videothoracoscopy have been observed.

At complicated forms of lung hydatid disease, 72 (30.3%) patients were performed with videothoracoscopy.

Всем больным для профилактики рецидива пневмоторакса, независимо от наличия, размеров и локализации булл выполняли плевродез преимущественно верхней половины париеальной плевры. У 239-и (82,4%) больных использовали точечную биполярную электрокоагуляцию по ходу и строго по середине внутренней поверхности верхних 4–5 ребер во избежание повреждения межреберных сосудов и нервных волокон, у 51-го (17,6%) — плевродез 5% раствором йода. Операционные и послеоперационные осложнения, связанные с видеоторакоскопией, не наблюдались.

При осложненных формах эхинококкоза легких 72-м (30,3%) больным выполнена видеоторакоскопия с последующей миниторакотомией (5–10 см) над проекцией кисты, последовательно производили пункцию, аспирацию содержимого, вскрытие фиброзной оболочки, удаление хитиновой оболочки, санацию полости с антипаразитарной обработкой, максимальным иссечением спаек и свободных краев фиброзной капсулы с последующей обработкой остаточной полости по Боброву (50), Вахидову (13), Вишневному (2), Дельбе (1), Дельбе + Вишневному (3), одномоментная эхинококкэктомия из обеих легких по Боброву + Вахидову (2), одномоментная эхинококкэктомия из легкого и печени (1). У 166-и (69,7%) больных с большими, гигантскими и множественными осложненными кистами была выполнена традиционная торакотомия, при этом остаточные полости после эхинококкэктомии ликвидировали по Боброву — у 74-х, Вахидову — у 21-го, Вишневному — у 18-и, Дельбе — у 17-и, атипичная резекция — у 8-и, одномоментная эхинококкэктомия из легкого и печени — у 6-и, одномоментная эхинококкэктомия из обеих легких — у 5-и, лобэктомия — у 4-х, эхинококкэктомия из диафрагмы — у 3-х, двухмоментная поэтапная эхинококкэктомия из легкого и печени — у 2-х и пульмонэктомия слева — у 1-го. При прорыве кисты в плевральную полость произвели торакосцентез и дренирование плевральной полости с последующей эхинококкэктомией из легкого в 3-х случаях и декорткацию легкого — в 4-х. Из 238-и оперированных больных у 82-х (34,5%) развились послеоперационные осложнения, из них после торакотомии — у 68-и (41,0%) больных из 166-и, видеоассистированных вмешательств — у 14-и (19,4%) из 72-х. Пневмонию наблюдали у 32-х (13,4%) больных, плеврит — у 27-и (11,3%), ограниченную эмпиему плевры с бронхоплевральными свищами — у 12-и (5,0%), ограниченную эмпиему плевры без бронхиального свища — у 2-х (0,8%), внутриплевральное кровотечение — у 3-х (1,3%), свернувшийся ГТ — у 2-х (0,8%), и нагноение послеоперационной раны — у 4-х (1,7%). Для устранения послеоперационных осложнений у 3-х больных по поводу

coscopy followed by further mini-thoracotomy (5–10 cm) over the cyst projection, puncture, aspiration of secretion, fibrous coat opening, extraction of chitinous coat, sanation of the cavity with antiparasitic agent, maximal excision of commissures and free borders of fibrotic capsule with further treatment of residual cavity by Bobrov (50), by Vakhidov (13), by Vishnevskiy (2), by Delbet (1), by Delbet + Vishnevskiy (3), single-stage echinococectomy from both lungs by Bobrov+Vakhidov (2), single-stage echinococectomy from from the lung and the liver (1). In 166 (69.7%) patients with big, giant and multiple complicated cysts we have performed traditional thoracotomy, residual cavities after echinococectomy were eliminated by Bobrov — in 74, by Vakhidov — in 21, by Vishnevskiy — in 18, by Delbet — in 17, atypical resection — in 8, single-stage echinococectomy from the lung and the liver — in 6, single-stage echinococectomy from both lungs — in 5, lobectomy — in 4, echinococectomy from diaphragm — in 3, two-staged phased echinococectomy from the lung and the liver — in 2 and pulmonectomy from the left — in 1 cases. At cyst's break into pleural cavity with further echinococectomy from the lung we have performed thoracocentesis and pleural cavity drainage with further echinococectomy from the lung in 3 cases and lung decortications — in 4. From 238 operated patients in 82 (34.5%) post-operative complications have developed, among them after thoracotomy — in 68 (41.0%) patients from 166 ones, video-assisted interventions — in 14 (19.4%) cases from 72 ones. Pneumonia has been observed in 32 (13.4%) patients, pleuritis — in 27 (11.3%), limited pleural empyema with bronchopleural fistulas — in 12 (5.0%), limited pleural empyema without bronchopleural fistula — in 2 (0.8%), intrapleural bleeding — in 3 (1.3%), clotted hemothorax — in 2 (0.8%) and post-operative wound infection — in 4 (1.7%). 19 patients underwent 34 pleural punctures subject to pleuritis. In 41 cases (31 patients with pneumonia, 6 — with pleuritis and 4 — with post-operative wound infection) complications were eliminated by conservative way. Lethal outcome has been observed in 1 (0.4%) case after the surgery because of a giant lung echinococcosis complicated by break into the bronchus, aspiration and development of two-sided abscessing pneumonia and sepsis with further opening of profuse bleeding from acute ulcer and multiple organ failure. After the radiologic and clinical confirmation of the total expansion of the lung and the absence of air entry by drain system during 24 hours, the tube from pleural cavity has been removed.

Conclusion

Investigation modalities including s multiplanar radioscopy, radiography, chest CT and videothoracoscopy must be included into algorithm of diagnosis and surgical treatment of chest injuries and emer-

внутриплеврального кровотечения и у 1-го — со свернувшимся гемотораксом была выполнена торакотомия. У 2-х больных с плевритом и у 1-го — со свернувшимся гемотораксом произвели видеоторакоскопию и редренирование плевральной полости. У 10-и больных с эмпиемой плевры без бронхиального свища выполнили редренирование плевральной полости, а 4-х больных с бронхиальным свищем перевели в специализированное отделение. У 19-и больных произвели 34 плевральные пункции по поводу плеврита. В 41-м случае (31 больной с пневмонией, 6 — с плевритом и 4 — с нагноением послеоперационной раны) осложнения ликвидированы консервативным путем. Летальный исход наблюдали в 1-м (0,4%) случае после операции по поводу гигантского эхинококкоза легкого, осложненного прорывом в бронх, аспирацией и развитием двусторонней абсцедирующей пневмонии и сепсиса с последующим открытием профузного кровотечения из острой язвы желудка и присоединением полиорганной недостаточности.

После клинко-рентгенологического подтверждения полного расправления легкого и отсутствия поступления воздуха по дренажной системе в течение 24 часов дренажную трубку из плевральной полости удаляли.

Выводы

Видеоторакоскопия является эффективным методом диагностики и лечения травмы груди и неотложных заболеваний органов грудной клетки.

Использование видеоторакоскопии ускоряет диагностический процесс, сокращает время дренирования плевральной полости в послеоперационном периоде, приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений, способствует ранней активизации больных, сокращает сроки лечения и реабилитации.

Литература

1. Абакумов М.М., Смоляр А.Н., Ткешелашвили Т.Т. Диагностика и лечение одновременных ранений груди и живота. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2005; 1: 4-8. PMID: 15699959
2. Аллахвердян А.С., Харькин А.А., Кузьмичев В.А. Видеоторакоскопия в диагностике патологии органов грудной клетки. *Эндоскопическая хирургия*. 2000; 6 (2): 8-9.
3. Борисов А.Е., Митин С.Е., Хлопов В.Б. Возможности эндовидеохирургии при лечении травм груди. *Эндоскопическая хирургия*. 2001; 7 (3): 32.
4. Вербицкая В.С., Долгих В.Т., Корпачева О.В., Остроглядова И.А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 31-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>
5. Шабанов А.К., Булава Г.В., Андросова М.В., Кузовлев А.Н., Кислукхина Е.В., Хубутия М.Ш. Роль ранней иммунозаместительной терапии в снижении частоты развития нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 15-23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>
6. Буянов А.Л., Касимьян С.А., Некрасов А.Ю., Бескосный А.А. Торакоскопия при проникающих ранениях груди. *Эндоскопическая хирургия*. 2005; 11 (1): 24.

gency diseases of chest organs. Videothoracoscopy is up-to-date and highly informative method of diagnosis and treatment of chest injuries and emergency diseases of chest organs.

At chest injury the videothoracoscopy allows to perform valuable revision and diagnosis of injured organs of chest cavity and mediastinum, stop bleeding, lungs ruptures sealing, sanation and draining the pleural cavity. The use of mini-invasive interventions at chest injuries allows to avoid broad thoracotomy from 9.4% to 4.7%, reduce the frequency of repeated interventions from 17.4% to 0.5% and quantity of early post-operative complications from 25.4% to 10.9%.

Videothoracoscopy at spontaneous pneumothorax allows to reveal the causes of its development, detect visually presence and volume of lung bullous lesion, intensity of intrapleural commissural process and level of lung collapse. Traditional and mini-invasive methods of diagnostics and treatment of spontaneous pneumothorax showed themselves as effective modalities, however, the videoendoscopic interventions do allow reducing the frequency of repeated interventions from 19.8 to 1.7%, and besides, to eliminate the causes of pneumothorax and simultaneously to solve issues of surgical prevention of the relapse.

At complicated form of lung echinococcosis, the videothoracoscopy allows to diagnose break of cyst into pleural cavity in all cases. At small and medium cysts, it is reasonable to use the video-assisted echinococcectomy through minithoracotomy. Applying mini-invasive interventions in complicated forms of lung echinococcosis allows to avoid broad thoracotomy and to reduce frequency of early post-operative complications from 41.0% to 19.4%.

The use of videothoracoscopy accelerates the diagnosis process, reduces time of pleural cavity draining during the post-operative period, promotes early activation of patients, leads to reducing the post-surgery complications frequency, reduces hospital staying and time of follow-up care.

References

1. Abakumov M.M., Smolyar A.N., Tkeshelashvili T.T. Diagnostika i lechenie odnovremennykh ranenii grudi i zivota. [Diagnosis and treatment of simultaneous injuries of the thorax and abdomen]. *Khirurgia (Mosk.)*. 2005; 1: 4-8. PMID: 15699959. [In Russ.]
2. Allahverdyan A.S., Harkin A.A., Kuzmichev V.A. Videotorakoskopiya v diagnostike patologii organov grudnoi kletki. [Videothoracoscopy in the diagnosis of diseases of the chest]. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2000; 6 (2): 8-9. [In Russ.]
3. Borisov A.E., Mitin S.E., Klopov V.B. Vozmozhnosti endovideokhirurgii pri lechenii travm grudi. [Endovideosurgery possibilities in the treatment of chest injuries]. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2001; 7 (3): 32. [In Russ.]
4. Verbitskaya V.S., Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ostroglyadova I.A. Korrektsiya glutaminom morfofunktsionalnykh narushenii tonkoi kishki i pecheni v posttravmaticheskom periode ushiba serdtsa (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Glutamine correction of morphofunctional disorders of the small bowel and liver in the posttraumatic period of experimental cardiac contusion (an experimental study)]. *General Reanimatology*. 2014; 10 (2): 31-40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-31-40>. [In Russ.]
5. Shabanov A.K., Bulava G.V., Androsova M.V., Kuzovlev A.N., Kislukhina E.V., Khubutiya M.Sh. Rol rannei immuno zamestitel'noi terapii v snizhenii chastoty razvitiya nozokomialnoi pnevmonii u posttra-

7. Ермолов А.С., Абакумов А.М., Погодина А.Н., Щербатенко М.К., Бармина Т.Г., Донов Л.В. Диагностика и лечение посттравматического свернувшегося гемоторакса. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2002; 10: 4-9. PMID: 12449569
8. Исмаилов Д.А., Ташбаев А.М., Курбонов С. Оказание квалифицированной помощи при повреждениях груди. *Хирургия Узбекистана*. 2000; 3: 43-44.
9. Коротков Н.И., Кутырев Е.А., Кукушкин А.В. Видеоторакоскопические вмешательства: диагностические и лечебные возможности. *Эндоскопическая хирургия*. 2006; 12 (2): 62.
10. Кочергаев О.В. Особенности диагностики прямых повреждений легких при сочетанных травмах груди. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2002; 1: 48-52.
11. Кротов Н.Ф., Ганиев Ш.А., Беркинов У.Б., Рихсиев И.Т. Роль видеоторакоскопии в диагностике и лечении травм грудной клетки. *Хирургия Узбекистана*. 2006; 3: 62-63.
12. Новомлинский В.В., Боровских Е.И., Куркин А.В. Роль видеоэндоскопии в торакальной хирургии. *Эндоскопическая хирургия*. 2000; 6 (2): 48-49.
13. Шарипова В.Х. Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 34-44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>
14. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б., Бодня В.Н., Мезеря А.Л., Краснослободцева Г.Л. Видеоторакоскопия в лечении больных с травматическими повреждениями грудной клетки. *Анналы хирургии*. 2001; 2: 44-50.
15. Флорикян А.К. Хирургия повреждений груди (патофизиология, клиника, диагностика, лечение). Харьков: Основа; 1998: 509.
16. Шарипов И.А. Травма груди (проблемы и решения). М.: ГРААЛЬ; 2003: 328.
17. Balci A.E., Balci T.A., Eren S., Ulkü R., Cakir O., Eren N. Unilateral post-traumatic pulmonary contusion: findings of a review. *Surg. Today*. 2005; 35 (3): 205-210. PMID: 15772790
- davshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of early immune replacement therapy in reducing the rate of nosocomial pneumonia in severe polytrauma. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 15-23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>. [In Russ.]
6. Buyanov A.L., Kasumyan S.A., Nekrasov A.Yu., Beskosnyi A.A. Torakoskopiya pri pronikayushchikh raneniyakh grudi. [Thoracoscopy in penetrating chest wounds]. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2005; 11 (1): 24. [In Russ.]
7. Ermolov A.S., Abakumov A.M., Pogodina A.N., Shcherbatenko M.K., Barmina T.G., Donova L.V. Diagnostika i lechenie posttravmaticheskogo svernuvshegosya gemotoraksa. [Diagnosis and treatment of post-traumatic coagulated hemothorax]. *Khirurgiya (Mosk.)*. 2002; 10: 4-9. PMID: 12449569. [In Russ.]
8. Ismailov D.A., Tashbaev A.M., Kurbonov S. Okazanie kvalifitsirovannoi pomoshchi pri povrezhdeniyakh grudi. [Providing skilled care for breast lesions]. *Khirurgiya Uzbekistana*. 2000; 3: 43-44. [In Russ.]
9. Korotkov N.I., Kutyrev E.A., Kukushkin A.V. Videotorakoskopicheskie vmeshatelstva: diagnosticheskie i lechebnye vozmozhnosti. [Videothoracoscopy: diagnostic and therapeutic possibilities]. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2006; 12: 62. [In Russ.]
10. Kochergaev O.V. Osobennosti diagnostiki pryamykh povrezhdenii legkikh pri sochetannykh travmakh grudi. [Properties of diagnosis of direct lung injuries in concomitant chest traumas]. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2002; 1: 48-52. [In Russ.]
11. Krotov N.F., Ganiev Sh.A., Berkinov U.B., Rikhsiev I.T. Rol videotorakoskopii v diagnostike i lechenii travm grudnoi kletki. [The role of videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of chest injuries]. *Khirurgiya Uzbekistana*. 2006; 3: 62-63. [In Russ.]
12. Novomlinsky V.V., Borovskikh E.I., Kurkin A.V. Rol videoendoskopii v torakalnoi khirurgii. [The role of video endoscopy in thoracic surgery]. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2000; 6 (2): 48-49. [In Russ.]
13. Sharipova V.K. Primenenie regionalnykh metodov obezbolivaniya v sochetanii s obshchei anesteziei pri ekstrennykh torakalnykh operativnykh vmeshatelstvakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of a combination of regional and general anesthesia during emergency thoracic surgery. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 34-44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>. [In Russ.]
14. Porchanov V.A., Polyakov I.S., Kononenko V.B., Bodnya V.N., Mezerya A.L., Krasnoslobodtseva G.L. Videotorakoskopiya v lechenii bolnykh s travmaticheskimi povrezhdeniyami grudnoi kletki. [Videothoracoscopy in treatment of patients with traumatic chest injuries]. *Annaly Khirurgii*. 2001; 2: 44-50. [In Russ.]
15. Florikyan A.K. Khirurgiya povrezhdenii grudi (patofiziologiya, klinika, diagnostika, lechenie). [Surgery of chest injuries (pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment)]. Kharkov: Osnova; 1998: 509. [In Russ.]
16. Sharipov I.A. Travma grudi (problemy i resheniya). [Chest trauma (problems and solutions)]. Moscow: GRAAL; 2003: 328. [In Russ.]
17. Balci A.E., Balci T.A., Eren S., Ulkü R., Cakir O., Eren N. Unilateral post-traumatic pulmonary contusion: findings of a review. *Surg. Today*. 2005; 35 (3): 205-210. PMID: 15772790

Поступила 18.01.16

Submitted 18.01.16

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*.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

В. В. Мороз^{1,2}, В. И. Ярема², С. В. Малихин²

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская дом 20, стр. 1

Therapy Optimization for Acute Pancreatitis Complicated by Delirium Tremens

V. V. Moroz^{1,2}, V. I. Yarema², S. V. Malykhin²

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

² A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia,
20, Delegatskaya Str., Build 1, Moscow 127473, Russia

Методы лечения алкогольного делирия (АлД) и острого панкреатита (ОП) разработаны, но применяются при изолированных не связанных друг с другом заболеваниях, поэтому необходима разработка комплексного подхода к лечению больных с сочетанием ОП и АлД.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных ОП, осложненным АлД, путем раннего сочетанного применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и детоксикации плазмаферезом.

Методы исследования и лечения. В исследование включили 146 больных, страдающих хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), при развитии ОП, осложненного АлД, I группа — группа сравнения ($n=45$) получала «стандартное» лечение. II группа ($n=51$) — больные, которым помимо «стандартного» лечения проводили экстракорпоральную детоксикацию плазмаферезом. III группа ($n=50$) — больные, которым кроме «стандартного» лечения и экстракорпоральной детоксикации плазмаферезом выполнялась коррекция оксигенации крови путем ИВЛ.

Результаты. Оценивая эффективность применения плазмафереза отметили более быструю нормализацию биохимического состояния крови у больных II группы: снижению уровня α -амилазы крови на 73,2%, уменьшению уровня билирубина на 33,3%, АСТ на 34,1%, АЛТ на 17,7%, а также меньшую на 47,6% концентрацию лактата в артериальной крови к 3-м суткам, по сравнению с I группой ($p<0,05$). В I группе 17,7% ($n=8$), а во II группе 17,6% ($n=9$) больных в разные сроки, в связи с развитием тяжелой гипоксии, проводили респираторную поддержку ИВЛ. Сочетание применения экзогенной детоксикации плазмаферезом и раннее проведение ИВЛ у больных ОП, осложненным АлД сократило делирий с $5,4\pm 0,2$ суток в первой группе, и $4,1\pm 0,2$ суток во второй группе до $1,1\pm 0,1$ в третьей группе. В III группе полностью отсутствовали аутоагрессии, а достоверных различий в первых двух группах не было.

Заключение. Сочетанное применение экзогенной детоксикации плазмаферезом и ранней продленной ИВЛ при комплексном лечении больных ОП, осложненным АлД, способствует улучшению биохимических показателей крови, сокращает продолжительность делирия и длительность лечения в стационаре. Применение медикаментозной седативной терапии с проведением продленной ИВЛ нивелирует развитие аутоагрессий.

Ключевые слова: острый панкреатит; алкогольный делирий; лечение

Therapeutic approaches to treat delirium tremens (DT) and acute pancreatitis (AP) as separate diseases have been developed but they are considered as isolated, not interrelated diseases. Therefore complex approach to treat patients with both AP and DT should be developed.

Адрес для корреспонденции:

Сергей Малихин
E-mail: malychin_sv@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Sergey Malychin
E-mail: malychin_sv@mail.ru

Study objective: to improve treatment results of patients with AP complicated by DT by early concomitant use of artificial lung ventilation (ALV) and detoxification by plasmapheresis.

Methods of study and treatment. 146 patients with chronic alcoholic intoxication (CAI) and AP development complicated by DT were enrolled to the study. Patients of Group I (reference group, $n=45$) received «standard» therapy. Group II included patients who received extracorporeal detoxification by plasmapheresis in addition to «standard» therapy ($n=51$). Group III included patients who underwent oxygenation correction by ALV in addition to «standard» therapy and extracorporeal detoxification by plasmapheresis ($n=50$).

Results. During the evaluation of plasmapheresis efficacy, more rapid normalization of blood biochemistry in patients from Group II was noticed. The following parameters were decreased: blood α -amylase by 73.2%, bilirubin level by 33.3%, AST by 34.1%, ALT by 17.7%; arterial blood lactate level was normalized by 47.6% on Day 3 vs. Group I ($p<0.05$). 17.7% patients ($n=8$) in Group I and 17.6% patients ($n=9$) in Group II received respiratory support by ALV at different time points due to severe hypoxia. Concomitant use of exogenous detoxification by plasmapheresis and early ALV in patients with AP complicated by DT decreased delirium duration from 5.4 ± 0.2 days (Group I) and 4.1 ± 0.2 days (Group II) to 1.1 ± 0.1 days in Group III patients. In patients of the Group III no cases of self-aggression were reported. No significant differences were observed between Group I and Group II.

Conclusion. Concomitant use of exogenous detoxification by plasmapheresis and early extended ALV during complex therapy of patients with AP complicated by DT improves blood biochemical parameters and decreases delirium duration and in-patient duration of treatment. Medication sedative therapy with extended ALV levels abrogates the development of a self-aggression.

Key words: acute pancreatitis, delirium tremens; treatment

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-68-78

Введение

В последние годы заболеваемость алкоголизмом, не снижается, а наоборот растет [1, 6]. Заболевания, вызванные употреблением алкоголя, составили в 2015 году около 82% всех официально зарегистрированных случаев наркологических заболеваний в Российской Федерации. Из них почти 90% составляют лица трудоспособного возраста — от 20 до 59 лет [5].

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием и прочно удерживает 3-е место среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [11, 12]. В России наиболее часто (45%) его развитие связано с заболеванием внепеченочных желчных путей и алкогольной интоксикацией (35%) [11, 14]. Тяжесть течения панкреатита делает его ярко выраженным примером критического состояния [7, 9].

Больные, страдающие хронической алкогольной интоксикацией, при нахождении в стационаре не могут принимать алкоголь, поэтому на 2–3 сутки развиваются алкогольные психозы, число которых за последние годы неуклонно растет [4, 12]. Так, к примеру, в США около 20% пациентов отделений неотложной хирургии составляют больные с алкогольными делириями [13]. Вопросы патогенеза, своевременной диагностики и профилактики делирия у больных в критических состояниях сохраняют актуальность [3, 10].

Поскольку злоупотребление алкоголем крайне распространено, у врача всегда должна быть настороженность в отношении развития алкогольного делирия у больного, доставленного с травмой, панкреатитом, пневмонией, заболеванием печени [2].

Introduction

In recent years, alcoholism morbidity has not been decreased, but is increasing [1, 6]. In 2015, the diseases caused by alcohol consumption comprised about 82% of all officially registered cases of narcological diseases in the Russian Federation. Among them, about 90% subjects are at the working age, 20–59 years old [5].

Acute pancreatitis (AP) is a multifactorial disease that holds the third place among all acute surgical abdominal diseases [11, 12]. In Russia, in most cases (45%) the AP development is related to the pathology of extrahepatic bile ducts and alcoholic intoxication (35%) [11, 14]. The severity of pancreatitis makes it an example of a critical illness [7, 9].

Patients with chronic alcoholic intoxication cannot intake alcohol at a hospital; consequently on day 2–3 the alcoholic psychoses develops. The number of alcoholic psychosis cases is being steadily increased over recent years world-wide [4, 12]. For example, in the USA about 20% patients of emergency surgery departments are patients with delirium tremens [13]. The issues of pathogenesis, timely diagnosing and prevention of delirium in critically ill patients are still actual in any country [3, 10].

As alcohol abuse is extremely wide-spread, the physician should always be aware of delirium tremens development in the patient admitted with trauma, pancreatitis, pneumonia or liver disease [2]. Special attention should be paid to patients with acute pancreatitis due to difficult differential diagnosis, on the one side, and common combination of acute pancreatitis and delirium tremens, on the other side [6, 10].

Особого внимания здесь заслуживают больные с острыми панкреатитами, с одной стороны, из-за сложности дифференциальной диагностики, а с другой стороны, из-за частого сочетания острого панкреатита и алкогольного делирия [6, 10].

Основные патогенетические звенья алкогольного делирия — метаболические нарушения, гипоксия, расстройства микрогемодинамики, угнетение энергетического метаболизма — это те узловые моменты патологического процесса, на которых мы должны действовать в ходе интенсивной терапии алкогольного делирия [4]. Известно, что головной мозг составляет не более 2% от массы тела, при этом он потребляет 20–25% всего кислорода, поступающего в организм [8]. В связи с этим становится очевидным, что необходима разработка эффективных методов профилактики и борьбы с гипоксией у больных с тяжелыми хирургическими заболеваниями, осложненными алкогольными делириями.

Большинство авторов, изучающих причины возникновения и лечения больных с алкогольными делириями, рассматривают их как изолированное не связанное с другими соматическими состояниями. Таким образом, острый панкреатит, осложненный алкогольным делирием остается актуальной проблемой хирургии и анестезиологии-реаниматологии, необходимо изучение комплексного подхода к лечению таких больных.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, путем раннего сочетанного применения искусственной вентиляции легких и детоксикации плазмаферезом.

Материал и методы

Работа основана на исследовании и лечении 146 больных, страдающих хронической алкогольной интоксикацией, при развитии острого отечного панкреатита, алкогольной этиологии, осложненного алкогольным делирием, госпитализированных в отделение анестезиологии-реаниматологии. Исследование одобрено этическим комитетом МГМСУ им А. И. Евдокимова. Согласие на включение в исследование брали у близких родственников. Проводимое исследование — проспективное. Больные были разделены на три группы:

I группа — группа сравнения ($n=45$) — больные, которые получали «стандартное» лечение.

II группа ($n=51$) — больные, которым помимо «стандартного» лечения проводили экстракорпоральную детоксикацию плазмаферезом.

III группа ($n=50$) — больные, которым кроме «стандартного» лечения и экстракорпоральной детоксикации плазмаферезом выполнялась коррекция оксигенации путем ИВЛ.

Критерии включения больных в исследование:

1. Больные, поступающие в стационар с ОП, степень тяжести по Apache II от 7–14 баллов, страдающие ХАИ, у которых развивался АД.

2. Больные, поступающие в стационар не позднее 4-х суток от начала заболевания

The main pathogenetic elements of delirium tremens are metabolism disorders, hypoxia, microhemodynamic disorders and decreased energy metabolism. They represent focal points of pathologic process which should be targeted during intensive therapy of delirium tremens [4]. It is known that brain comprises $\leq 2\%$ of body weight, however, it consumes almost 20–25% of total oxygen incoming to the body [8]. Hence, the necessity of development of effective methods of prevention and treatment of hypoxia in patients with severe surgical diseases complicated by delirium tremens is becoming evident.

The majority of authors studied approaches to treat patients with delirium tremens considered the disease as an isolated one, not related to other somatic states. Therefore, AP complicated by delirium tremens remains to be an actual problem of surgery, anesthesiology and intensive care; a complex approach(-es) to treatment of such patients should be developed.

Study objective: to improve treatment results of patients with AP complicated by delirium tremens by early concomitant use of artificial lung ventilation and detoxification by plasmapheresis.

Materials and Methods

The work was based on evaluation and treatment of 146 patients with chronic alcoholic intoxication and acute alcoholic edematous pancreatitis complicated by delirium tremens admitted to anesthesiology and intensive care department. The study was approved by Ethics Committee of A. I. Evdokimov MSUMD. The consent for study enrollment was taken from close family members. The study performed was prospective. The patients were divided into 3 groups:

Group I — reference group ($n=45$): patients received «standard» therapy.

Group II ($n=51$): patients received extracorporeal detoxification by plasmapheresis in addition to «standard» therapy.

Group III ($n=50$): patients underwent oxygenation correction by ALV in addition to «standard» therapy and extracorporeal detoxification by plasmapheresis.

Inclusion criteria:

1. Patients admitting with AP, severity score by APACHE II from 7 to 14, with CAI and DT development.
2. Patients admitting not later than day 4 from the disease onset.

Exclusion criteria:

1. Patients with DT without AP.
2. Patients with delirium in the setting of AP but without CAI.
3. Patients admitting with AP, severity score by Apache II > 14 , with CAI and DT.
4. Patients transferred from other medical facilities (due to possible therapy inadequacy).

All patients were comparable by age and gender, the age of majority was 30 to 40 years old, 39% ($n=57$). The mean age of males was 43.3 ± 18 years old; the mean age of females was 33.1 ± 15 years old.

As shown in Table 1, co-morbidity was similar for all groups ($P>0.05$). The most common diseases included chronic hepatitis (91.7%, $n=134$) and chronic bronchitis

Таблица 1. Сопутствующие соматические заболевания.
Table 1. Concomitant somatic diseases.

Nosology	Number of patients in groups, <i>n</i> (%)		
	I	II	III
Chronic hepatitis	42 (93.3)	47 (92.1)	45 (90)
Chronic bronchitis	34 (75.6)	38 (74.5)	36 (72)
Peptic ulcer disease	30 (66.6)	33 (64.7)	34 (68)
Chronic cholecystitis	28 (62.2)	29 (56.8)	28 (56)
Varicose disease of lower limbs	14 (31.1)	16 (31.4)	15 (30)
Diabetes mellitus	8 (17.8)	10 (19.6)	10 (20)
Obesity	7 (15.6)	6 (11.7)	7 (14)

Примечание. Nosology — нозология; Chronic hepatitis — хронический гепатит; Chronic bronchitis — хронический бронхит; Peptic ulcer disease — язвенная болезнь; Chronic cholecystitis — хронический холецистит; Varicose disease of lower limbs — варикозная болезнь нижних конечностей; Diabetes mellitus — сахарный диабет; Obesity — ожирение; Number of patients in groups — число пациентов по группам (также для табл. 5).

Критерии исключения:

1. Больные с АД, но не страдающие ОП.
2. Больные, страдающие делириозными расстройствами на фоне ОП, но без ХАИ.
3. Больные, поступающие в стационар с ОП, степень тяжести Араче II более 14 баллов, страдающие ХАИ, у которых развивался АД.
4. Переведенные больные из других медицинских учреждений (в связи с возможностью не соответствия лечения).

Все больные были сопоставимы по возрасту и полу, наибольшее число в возрасте от 30 до 40 лет 39% ($n=57$). Средний возраст мужчин был $43,3 \pm 18$ лет, у женщин $33,1 \pm 15$ лет.

Как видно из таблицы, сопутствующие заболевания были одинаковы во всех группах ($p>0,05$). Наиболее часто встречался хронический гепатит 91,7% ($n=134$), хронический бронхит в 73,92% ($n=108$), реже всего больные страдали ожирением 13,6% ($n=20$) и сахарным диабетом 19,1% ($n=28$). Больше всего больных с хроническим гепатитом в первой группе у 93,3% ($n=42$), во второй у 92,1% ($n=47$), а в третьей у 90% ($n=45$) больных. Реже всего у больных острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием сопутствовало ожирение.

Диагноз острого панкреатита устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, и комплексного инструментального обследования. В приемном отделении, после оценки состояния больного, проведения клинического, биохимического анализа крови, определения активности амилазы в моче, проведения ультразвукового исследования, проведения рентгенологического исследования грудной клетки и брюшной полости, устанавливали предварительный диагноз.

Диагноз алкогольный делирий устанавливали совместно с врачом-психиатром. Эффективность лечения алкогольного делирия во всех группах оценивали по шкале ICDSC — Intensive Care Delirium Screening Checklist, а уровень проведения седативной терапии по Ричмондской оценке агитации и седации — RASS.

Принципы «стандартного» медикаментозного лечения (по протоколам принятым кафедрой госпитальной хирургии МГМСУ им. А. И. Евдокимова): проведение инфузионной (стерофундин, йоностерил, гелофузин), антисекреторной (октреотид, омепразол), антибактериальной (цефтриаксон), седативной тера-

(73,92%, $n=108$); the least common diseases were obesity (13,6%, $n=20$) and diabetes mellitus (19,1%, $n=28$). The highest percent of patients with chronic hepatitis was in Group I (93.3%, $n=42$) vs. Group II (92.1%, $n=47$) and Group III (90%, $n=45$). The least common concomitant disease in patients with AP complicated by delirium tremens was obesity.

AP was diagnosed based on clinical laboratory data and complex instrumental examination. Preliminary diagnosis was established in admission department after assessment of patient's status, hematology and blood biochemistry, urine amylase activity, ultrasound examination, chest and abdominal X-ray examination.

Delirium tremens was diagnosed together with a psychiatrist. In all groups, the efficacy of delirium tremens treatment was assessed by ICDSC — Intensive Care Delirium Screening Checklist, and the level of sedative therapy was assessed by Richmond Agitation-Sedation Scale — RASS.

The principles of «standard» medication therapy (according to the protocols accepted by Hospital Surgery Department of A. I. Evdokimov MSUMD) were the following: infusion (Sterofundin, Ionosteril, Gelofusine), antisecretory (octreotide, omeprazole), antibacterial (ceftriaxone), sedative therapy (midazolam, droperidol, carbamazepine), vitamins (B1, B6), NSAIDs (Ketorol), thromboprophylaxis (Fraxiparine).

In all three groups, complex sedation was performed with midazolam (Fused) 5 mg/mL (daily dose 1.4 mg/kg/day) and droperidol 2.5 mg/mL (daily dose 1 mg/kg/day). In Group III, i.v. infusion of propofol 1.5 mg/kg/hour was added. Carbamazepine 200 mg (daily dose 600 mg/day) was used as anticonvulsant; if administration per os was impossible, it was administered via nasogastric tube.

Plasmapheresis was performed using apparatus method in compliance with aseptic regulations for transfusiologic operations by filtration method using Hemos-PF apparatus (Russia). 15–20% of estimated circulating plasma volume was withdrawn: at average, 600–800 mL of plasma (9 mL per kg of patient's body weight). Sterofundin and hydroxyethyl starch products (Volumen) were the most commonly used for replacement of withdrawn plasma. At that, fresh frozen plasma (60–70%), and saline solutions (30–40%) were used as a basic medium. Plasma replacement was performed under diuresis control with the excess of withdrawn plasma volume by 50–60%.

пии (мидозалам, дроперидол, карбамазепин), применяли витамины (Вит В1, Вит В6), НПВС (кеторол), проводили тромбопрофилактику (фраксипарин).

Седацию во всех трех группах проводили комплексно: мидозалам (фулсед) — 5 мг/мл, в суточной дозе 1,4 мг/кг/сут., дроперидол 2,5 — мг/мл, в суточной дозе 1 мг/кг/сут. В третьей группе добавляли внутривенную инфузию пропофола 1,5 мг/кг в час. Противосудорожные препараты — карбамазепин 200 мг, в суточной дозе 600 мг/сут, при невозможности введения per os препарат вводился в НГЗ.

Плазмаферез проводили аппаратным методом с соблюдением правил асептики при трансфузиологических операциях фильтрационным методом с помощью аппарата «Гемос-ПФ» (Россия). Удаляли от 15 до 20% расчетного объема циркулирующей плазмы, в среднем 600–800 мл плазмы (9 мл на 1 кг массы тела больного). Для замещения удаленной плазмы чаще всего использовали стерофундин, препараты гидроксиэтилкрахмала (волювен). При этом в качестве основной среды использовали СЗП 60–70%, а 30–40% солевые растворы. Плазмозамещение выполняли под контролем диуреза с превышением объема удаляемой плазмы на 50–60%.

Всего было проведено 132 сеанса, во второй группе 82 сеанса, и в третьей 50 сеансов. Во второй группе 39,2% ($n=20$) провели два сеанса с интервалом 24 часа, 60,8% ($n=31$) достаточно было одного сеанса. В третьей группе всем больным было проведено по одному сеансу, во втором не было необходимости, т.к. средняя длительность делирия была меньше двух суток.

ИВЛ в первой и второй группах начинали по общепринятым критериям, при нарастании явлений дыхательной недостаточности. В третьей группе при постановке диагноза алкогольный делирий все больные были переведены на искусственную вентиляцию легких. Проводили ее аппаратом Engstrom, в режиме ВІРАР, с параметрами ИВЛ МОД 9,8–11,4 л, ДО 560–650 мл, FiO_2 35–45%, так что бы по капнографу PetCO_2 было в пределах 30–35 мм рт. ст. Перевод на самостоятельное дыхание проводился в трех «точках» через 12, 24 и 36 часов. За 2–3 часа до экстубации трахеи прекращали введение седативных препаратов. Критериями для самостоятельного дыхания считали: восстановление мышечного тонуса, эффективное спонтанное дыхание, нормализацию индекса оксигенации (R-index), выполнение команд пациентом. Если больной продуктивно не выполнял команды, продолжалось психомоторное возбуждение, то ИВЛ продлевали еще на 12 часов.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Microsoft Excel 2010 с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований и согласно современным требованиям к обработке медицинских данных. Математический аппарат включал традиционные методы вычисления средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$), оценка достоверности различий средних величин осуществлялась с использованием критерия Стьюдента (t), достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При лечении больных первых двух групп основные проблемы, с которыми сталкивались, свя-

In total, 132 sessions were performed: 82 sessions in Group II and 50 sessions in Group III. In Group II, 39.2% patients ($n=20$) received two sessions each with 24-hour interval, for 60.8% patients ($n=31$) one session was enough. In Group III, all patients received one session each; there was no need in the second session as mean delirium duration was < 2 days.

In Group I and Group II, ALV was started according to generally accepted criteria when respiratory failure increased. In Group III, ALV was performed in all patients after delirium tremens had been diagnosed. ALV was performed using Engstrom apparatus in BIPAP mode with the following mean parameters: RMV — 9.8–11.4 L, RV — 560–650 mL, FiO_2 — 35–45% with PetCO_2 ranging between 30 and 35 mm Hg at capnograph. Switch to spontaneous breathing was performed at three time points: after 12, 24 and 36 hours. In 2–3 hours before extubating, sedative agents were discontinued. The criteria for spontaneous breathing were the following: muscle tonus restoration, effective spontaneous breathing, normalization of oxygenation index (R-index), instruction execution by the patient. If the patient didn't execute instructions productively and psychomotor agitation was ongoing, ARL was extended for additional 12 hours.

Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2010 and modern principles of mathematic analysis in medical biological studies and according to modern requirements for medical data processing. Mathematical apparatus included traditional mean values (M) estimations and determination of errors ($\pm m$); significance assessment for mean value differences was performed using Student's t criterion. The differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

During treatment of patients in Group I and Group II, the main problems were related to abnormal behavior. In Group I, 53.3% patients ($n=24$) were agitated (+4 according to RASS), 35.5% patients ($n=16$) had combination of moderate agitation and hallucinosis (+3 according to RASS), and 11.1% patients ($n=5$) had combination of acute agitation, hallucinosis and aggressive behavior (+4 according to RASS). In Group II, 54.9% patients ($n=28$) were agitated (+4 according to RASS), 33.3% patients ($n=17$) had combination of hallucinosis and moderate agitation (+3 according to RASS), and 12% patients ($n=6$) had combination of agitation, hallucinosis and aggressive behavior (+4 according to RASS).

However, adequate sedation was impossible due to different complications in Group I: bradypnoea in 75.6% cases ($n=34$) and pO_2 decrease in arterial blood up to «borderline state» (60 mm Hg) in 47.7% cases ($n=21$); in its turn, these events increased delirium tremens severity, but ALV was not indicated for these patients according to generally accepted criteria.

When sedative effect was decreased in both groups up to -2 according to RASS, complications

заны с неадекватным поведением, так в первой группе: 53,3% ($n=24$) больных были возбуждены (+4 по RASS), у 35,5% ($n=16$) сочеталось умеренное возбуждение и галлюциноз (+3 по RASS), а у 11,1% ($n=5$) отмечалось сочетание резкого возбуждения, галлюциноза и агрессивного поведения (+4 по RASS). Во второй группе: 54,9% ($n=28$) больных были возбуждены (+4 по RASS), 33,3% ($n=17$) галлюцинировали и умеренно возбуждены (+3 по RASS), у 12% ($n=6$) сочеталось возбуждение, галлюциноз и агрессивное поведение (+4 по RASS).

Однако провести адекватную седацию не представлялось возможным, так как возникали различные осложнения в первой группе: развивалось брадикардия в 75,6% ($n=34$) случаях, снижалось pO_2 в артериальной крови до «пограничного состояния» 60 мм рт. ст. в 47,7% ($n=21$), что в свою очередь ухудшало течение алкогольного делирия.

При уменьшении седативного эффекта в обеих группах до уровня -2 по RASS возникали осложнения, связанные с агрессивным поведением больных и ухудшением их состояния, в связи с возможным нанесением себе и окружающим увечий.

Во второй группе проведение седации (мидазолам (фулсед) — 5 мг/мл в дозе 0,14 мг/кг в/в, дроперидол — 2,5 мг/мл в дозе 0,22 мг/кг в/м) не давало нужного эффекта, 43% ($n=22$) больных сначала засыпали, но при проведении плазмафереза становились возбужденными (+3 по шкале RASS), 25% ($n=13$) оставались немного заторможены (-1 по шкале RASS), но продолжали «мешать» проведению плазмафереза. Это связано с тем, что плазму удаляли вместе с седативными препаратами из циркулирующей крови.

Попытки увеличения дозы седативных препаратов во второй группе (мидазолам (фулсед) — 5 мг/мл до дозы 0,28 мг/кг внутривенно и мидазолам (фулсед) — 5 мг/мл до дозы 0,14 мг/кг внутримышечно) не приводило к необходимому эффекту, а только ухудшало самостоятельное дыхание так в 29,4% ($n=15$) вызвало брадикардию до 10–12 в мин, и снижение SaO_2 по пульсоксиметру до $85,4 \pm 1,2\%$, в 15,7% ($n=8$) пришлось установить воздуховод и увеличить подачу увлажненного кислорода до 10 л в минуту, чтобы обеспечить адекватную оксигенацию на уровне SaO_2 $90,2 \pm 0,8\%$. Поэтому, в момент проведения сеанса плазмафереза катетеризировали периферическую вену (v. mediana cubiti) и к седации добавили введение пропофола в дозе 5 мг/кг в час. Препарат не вызывал нарушения дыхания, а из-за короткого действия не успевал выводиться путем плазмафереза.

С целью оценки эффективности плазмафереза исследовали биохимические показатели крови и лактат в артериальной крови (табл. 2).

developed. The latter were related to aggressive behavior of patients and aggravation of their state due to possible self-injury and mutilation.

In Group II, sedation (midazolam (Fulsed) 5 mg/mL at the dose of 0.14 mg/kg i.v., droperidol 2.5 mg/mL at the dose of 0.22 mg/kg i.m.) didn't give necessary effect: 43% patients ($n=22$) fell asleep initially but became agitated during plasmapheresis (+3 according to RASS), 25% patients ($n=13$) remained to be slightly obtunded (-1 according to RASS) but continued to «hinder» plasmapheresis. This was due to the fact that plasma was withdrawn from circulating blood together with sedative agents.

The attempts of sedative agent dose increase in Group II (midazolam (Fulsed) 5 mg/mL — up to 0.28 mg/kg i.v. and midazolam (Fulsed) 5 mg/mL — up to 0.14 mg/kg i.m.) were not successful because they worsened spontaneous breathing: 29.4% patients ($n=15$) experienced bradypnoea up to 10-12 per minute and SaO_2 decrease according to pulse oximeter up to $85.4 \pm 1,2\%$; 15.7% patients ($n=8$) needed artificial airway insertion and humidified oxygen supply increase up to 10 L/min to provide adequate oxygenation at SaO_2 $90.2 \pm 0,8\%$. Therefore during plasmapheresis session peripheral vein (v. mediana cubiti) was catheterized, and sedation was added with administration of propofol 5 mg/kg/hour. This medicinal product didn't alter breathing and had no time for being eliminated by plasmapheresis due to its short action.

For evaluation of plasmapheresis efficacy, blood biochemistry and lactate of arterial blood were investigated (Table 2).

Data in the Table 2 show more rapid normalization of blood biochemical parameters in patients of Group II: blood α -amylase decreased by 73.2%, bilirubin — by 33.3%, AST — by 34.1%, ALT — by 17.7%, arterial blood lactate level (acid-base balance) was normalized by 47.6% on day 3 vs. Group I ($P<0.05$). However, in Group II on day 3 total protein was 16.7% less than in Group I due to plasma withdrawal, but on Day 7 total protein was the same in Group II and Group I ($P>0.05$).

During treatment, ALV was performed in some patients in Group I and Group II at different time points due to severe hypoxia: 17.7% ($n=8$) in Group I and 17.6% ($n=9$) in Group II. After comparison of patients with ALV from these groups with Group III patients, in whom the severe hypoxia was not waited for extended ALV start, a good clinical effect was received. In Group I patients received ALV during 43.4 ± 2.3 hours, in Group II — during 35.2 ± 1.8 hours, and in Group III — during 24 ± 1.7 hours. So, in Group III where ALV was started without evident hypoxia, ALV duration was significantly shorter than in Group I and Group II ($P<0.05$ vs. Group I and Group II).

Table 3 shows ALV duration in three groups:

As it is seen from the table, in Group III 10% patients ($n=5$) were allowed to breath spontaneously in

Таблица 2. Сравнительная оценка биохимических показателей и показателей КОС ($M \pm m$).
Table 2. Comparative evaluation of biochemical parameters and acid-base balance ($M \pm m$).

Parameters	Normal range	Groups	Values of parameters in groups on the days of study			
			1 st	3 rd	5 th	7 th
Urea ($\mu\text{mol/l}$)	3.3–5.5	I	5.49 $\pm$ 0.43	5.45 $\pm$ 0.33	4.76 $\pm$ 0.27*	4.31 $\pm$ 0.29*
		II	5.93 $\pm$ 0.48	5.1 $\pm$ 0.38	4.54 $\pm$ 0.35*	4.17 $\pm$ 0.3*
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	44–110	I	94.53 $\pm$ 5.99	84.67 $\pm$ 4.68	72.87 $\pm$ 4.97*	65 $\pm$ 3.57*
		II	92.6 $\pm$ 6.12	61.6 $\pm$ 3.53*#	60.8 $\pm$ 3.74*	61.13 $\pm$ 3.7*
AST (u/l)	0–40	I	92.4 $\pm$ 7.74	82.8 $\pm$ 5.46*	61.73 $\pm$ 3.78*	34.4 $\pm$ 1.1*
		II	91.7 $\pm$ 6.44	54.6 $\pm$ 3.59*#	36.73 $\pm$ 1.06*#	36.47 $\pm$ 2.2*
ALT (u/l)	0–40	I	74 $\pm$ 5.24	62.2 $\pm$ 4.97	53.73 $\pm$ 4.09*	41.2 $\pm$ 1.66*
		II	80.27 $\pm$ 4.73	51.2 $\pm$ 3.21*	42.33 $\pm$ 2.67*	31.9 $\pm$ 1.73*
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	0.1–20	I	40.5 $\pm$ 1.99	36.53 $\pm$ 1.7	38.87 $\pm$ 1.88	16.9 $\pm$ 1.18*
		II	41.8 $\pm$ 1.94	24.13 $\pm$ 2.28*#	16.93 $\pm$ 1.28*	15.9 $\pm$ 1.16*
Amylase (u/l)	22–83	I	1331.8 $\pm$ 22.2	750.8 $\pm$ 12.2*	224.2 $\pm$ 5.02*	41.5 $\pm$ 2.45*
		II	1352.1 $\pm$ 24.1	201.5 $\pm$ 7.96*#	40.73 $\pm$ 2.19*#	30.4 $\pm$ 2.55*#
Total protein (g/l)	60–83	I	61.53 $\pm$ 1.71	60.07 $\pm$ 1.57	55.2 $\pm$ 1.86	59 $\pm$ 1.97
		II	62.9 $\pm$ 1.87	50.8 $\pm$ 2.42*#	51.07 $\pm$ 2.11*#	57.2 $\pm$ 1.92
Lactate ($\mu\text{mol/l}$)	0.5–1.6	I	4.79 $\pm$ 0.22	2.52 $\pm$ 0.19*	1.21 $\pm$ 0.06*	0.71 $\pm$ 0.06*
		II	4.24 $\pm$ 0.19	1.32 $\pm$ 0.06*#	1.09 $\pm$ 0.07*	0.82 $\pm$ 0.08*

Note: * — $P < 0.05$ vs. day 1 in the same group; # — $P < 0.05$ vs. the same parameter in Group I.

Примечание: Parameters — показатели (также для табл. 4–6); urea, $\mu\text{mol/l}$ — мочеви́на, мкмоль/л; creatinine — креатинин; AST, u/l — АСТ, ед/л; ALT — АЛТ; bilirubin — билирубин; amylase — амила́за; total protein, g/l — общий белок, г/л; lactate — нормальное значение; groups — группы (также для табл. 3, 4); values of parameters on the days of study — значения параметров по суткам исследования (также для табл. 4). * — $p < 0,05$ по сравнению с первыми сутками в той же группе; # — $p < 0,05$ по сравнению с этим же показателем в I-й группе.

По данным таблицы следует отметить более быструю нормализацию биохимического состояния крови у больных второй группы: снижению уровня α -амилазы крови на 73,2%, уменьшению уровня билирубина на 33,3%, АСТ на 34,1%, АЛТ на 17,7%, а также в КЩС нормализацию лактата в артериальной крови на 47,6% к третьим суткам по сравнению с первой группой ($p < 0,05$). Однако, во второй группе к 3-м суткам общий белок стал меньше на 16,7% чем в первой, что обусловлено забором плазмы, но к 7-м суткам в обеих группах общий белок одинаков ($p > 0,05$).

В процессе лечения часть больных в первых двух группах были переведены на ИВЛ в разные сроки, в связи с развитием тяжелой гипоксии, так в первой группе 17,7% ($n=8$), а во второй группе у 17,6% ($n=9$). В первой группе больные находились на ИВЛ 43,4 $\pm$ 2,3 часов, во второй группе 35,2 $\pm$ 1,8 часов, в третьей группе 24 $\pm$ 1,7 часа. Таким образом, в третьей группе, где больные переводились на ИВЛ без развития видимой гипоксии, длительность проведения ИВЛ была достоверно ниже, чем в первой и второй ($p < 0,05$ при сравнении с первой и второй группами).

В таблице приведена средняя длительность ИВЛ в трех группах (табл. 3).

Как видно из таблицы, в третьей группе 10% ($n=5$) больных были переведены на самостоятельное дыхание уже через 12 часов, а в первой и второй группах таких больных не было. Кроме этого, в третьей группе 76% ($n=38$) больных были экстубированы через 24 часа, что сви-

12 hours with no such patients in Group I and Group II. Moreover, in Group III 76% patients ($n=38$) were extubated in 24 hours showing higher efficacy of early ALV without waiting for deep hypoxia development.

We should take into account that patients with DT experience significant energy metabolism disorders against increasing hypoxia and significant microhemodynamic disorders. A deficit of reactive oxygen intermediates develops in tissues against general hypoxia and hypoxemia; that's why in Group III early correction of hypoxia using artificial lung ventilation and detoxification by plasmapheresis was performed. The following was considered as ALV justification for Group III patients:

1. Long-term hypoxemia during treatment in anesthesiology and intensive care department (mean pO_2 during 5 days of DT was 68.2 $\pm$ 1.12 mm Hg in Group I and 70.1 $\pm$ 1.11 mm Hg in Group II);

2. Available literature data showing that DT increases oxygen consumption by brain due to high activity (Gofman A.G., 2010; Anokhina I.P., 2009; Shamov S.A., 2006);

3. Impossibility of necessary sedation level achievement (-4 according to RASS) due to respiratory failure development;

4. During treatment, 17.7% patients ($n=8$) in Group I and 17.6% patients ($n=9$) in Group II experienced severe hypoxemia requiring correction by ALV;

5. When sedative effect decreased up to -2 according to RASS, complications developed which were related to aggressive behavior of patients and aggravation of their state due to possible self-injury and mutilation;

Таблица 3. Распределение больных по времени нахождения на ИВЛ.
Table 3. Patient distribution according to ALV duration.

Groups	ALV duration, hours			
	12	24	36	48
I		25% (n=2)	25% (n=2)	50% (n=4)
II		33.3% (n=3)	55.6% (n=5)	11.1% (n=1)
III	10% (n=5)	76% (n=38)	14% (n=7)	

Примечание. ALV duration, hours — длительность ИВЛ, часы.

детельствует о высокой эффективности раннего перевода на ИВЛ, не дожидаясь развития глубокой гипоксии.

У больных АлД в условиях нарастающей гипоксии и выраженных расстройств микрогемодинамики весьма существенные нарушения возникают со стороны энергетического метаболизма. Развивается недостаток активных форм кислорода в тканях на фоне общей гипоксии и гипоксемии, поэтому в третьей группе применили раннюю коррекцию гипоксии путем искусственной вентиляции легких и детоксикацию плазмаферезом. Обоснованием для проведения ИВЛ в третьей группе считали:

1. Длительно сохраняющуюся гипоксемию в течение лечения в АРО (в первой группе pO_2 в среднем за пять суток АлД было $68,2 \pm 1,12$ мм рт. ст., во второй группе $70,1 \pm 1,11$ мм рт. ст.);

2. Литературные данные, из которых известно, что в АлД у больных увеличивается потребления головным мозгом кислорода вследствие высокой активности (Гофман А.Г., 2010; Анохина И.П., 2009; Шамов С.А., 2006);

3. Невозможность достижения необходимого уровня седации (-4 по RASS) в связи с развитием дыхательной недостаточности;

4. При лечении в первой группе у 17,7% ($n=8$), а во второй группе у 17,6% ($n=9$) больных развилась тяжелая гипоксемия, которая потребовала коррекции ИВЛ;

5. При «ослаблении» седативного эффекта до уровня -2 по RASS возникали осложнения, связанные с агрессивным поведением больных и ухудшением их состояния в связи с возможным нанесением себе и окружающим увечий;

6. Проведение адекватной оксигенации на самостоятельном дыхании с применением кислородной маски не представлялось возможным, в связи с неадекватным поведением. Использование ларингиальной маски могло привести, во-первых, к аспирации желудочным содержимым, во-вторых, к необходимости применения миорелаксантов длительного действия для синхронизации с ИВЛ, поэтому в третьей группе применили раннюю коррекцию оксигенации ИВЛ.

Ниже на таблице представлена динамика показателей газового состава и КОС крови боль-

6. Adequate oxygenation during spontaneous breathing using oxygen mask was impossible due to abnormal behavior. Laryngeal mask use could cause aspiration of gastric content on one side and need in long-acting muscle relaxants for synchronization with ALV on the other side; that's why early oxygenation correction by ALV was used in Group III.

Table 4 shows blood gas composition and acid-base balance in patients over time during 7 days after the delirium tremens onset.

As demonstrated by data on table 4, during the whole DT period in Group I mean pO_2 was 68.2 ± 1.12 mm Hg and mean R-index was 330.3 ± 2.56 , which corresponded to lower borderline; in a Group II mean pO_2 was 70.1 ± 1.12 mm Hg and mean R-index was 356.2 ± 1.22 . Group III data that demonstrate the mean pO_2 of 93.2 ± 1.03 mm Hg and mean R-index of 399.3 ± 2.56 show the absence of oxygenation disorder during ALV and after spontaneous breathing restoration.

In Group I and Group II during the treatment patients repeatedly removed their catheters and tubes, destroyed hospital equipment, almost completely «paralyzed» the work of nursing staff due to impossibility of paying attention to other patients in the ward. The Table 5 shows characteristics of self-aggressions by groups.

Data presented in the Table 5 suggest that the patients have destroyed a large number of expendable materials. In total, in Group I and Group II, 288 central venous catheters, 173 nasogastric tubes and 155 urinary catheters were used. 11.1% patients ($n=5$) in Group I and 11.7% patients ($n=6$) in Group II performed self-injuries; moreover, 8.9% patients ($n=4$) in Group I and 3.9% patients ($n=2$) in Group II did injuries to other people. 15.6% patients ($n=7$) in Group I and 15.6% patients ($n=8$) in Group II did injuries to medical personnel. In Group III, the patients were unable to do self-injuries and injuries to other people due to the opportunity of effective sedative therapy up to -4 according to RASS; this fact shows the efficacy of early ALV.

In Group III, as early as in 12 hours 10% patients ($n=5$) were adequate, and at the end of day 1 86% patients ($n=44$) were extubated. This was due to the possibility of adequate sedation (-5 according to RASS) firstly, adequate oxygenation secondly, and high efficacy of extracorporeal detoxification by

Таблица 4. Динамика показателей газового состава и КОС крови у больных (M±m).
Table 4. Blood gas composition and acid-base balance in patients (M±m).

Parameters	Groups	Values of parameters in groups on the days of study						
		1st	2nd	3d	4th	5th	6th	7th
pH	I	7.45±0.002	7.44±0.003	7.42±0.002	7.41±0.002	7.42±0.002	7.42±0.001	7.42±0.001
	II	7.44±0.002	7.46±0.002	7.43±0.002	7.42±0.002	7.41±0.001	7.43±0.002	7.43±0.002
	III	7.42±0.003	7.47±0.002	7.41±0.001	7.43±0.002	7.44±0.003	7.41±0.001	7.41±0.002
pO ₂ , mm Hg	I	64.49±1.11	64.12±1.12	64.42±1.12	68.1±1.06*	72.6±1.08*	82.6±0.92*	89.1±1.01*
	II	64.1±0.34	65.11±0.92	68.2±1.01***	72.2±1.04*	74.1±0.91*	93.4±0.95***	92.4±1.02*
	III	115.6±1.09+	87.2±0.87#	86.1±0.89#	93.2±0.75#	90.4±0.63#	91.5±0.51**	92.1±0.42
pCO ₂ , mm Hg	I	42.87±0.66	41.62±0.82	42.12±0.96	44.31±0.95	40.22±0.94	35.2±0.21	35.4±0.21
	II	42.21±0.95	41.26±0.74	42.23±0.94	40.21±0.87	35.1±0.23***	35.2±0.22*	35.1±0.22*
	III	35.5±0.2+	35.4±0.21#	35.2±0.22#	35.1±0.23#	35.2±0.21**	35.3±0.21	35.2±0.21
IO	I	301.1±2.56	303.3±1.42	304.2±1.12	328.1±1.24*	351.1±0.36*	397.4±0.26*	415±0.22*
	II	302.2±2.45	302.4±1.24	332.3±1.62***	399.2±0.22***	401.2±0.32***	402.3±0.21***	417±0.18***
	III	297.1±2.34	404.7±2.7**	407.4±0.41*#	408.1±0.49*#	407.1±0.42*#	401.2±0.4***	411±0.32*#
BE, mmol/L	I	-5.62±0.74	-3.21±0.71*	-3.12±0.45*	-2.12±0.21*	-1.11±0.14*	1.01±0.12*	1.02±0.12*
	II	-5.52±0.75	-3.24±0.74*	-1.1±0.29***	1.04±0.14***	0.02±0.15***	-1.11±0.12***	-1.01±0.11***
	III	-5.41±0.76	-1.12±0.7**	0.12±0.21**	0.14±0.12*#	1.11±0.13*#	-1.12±0.11***	-1.03±0.11***

Note: * — $P<0.05$ vs. Day 1 in the same group; ** — $P<0.05$ vs. Group I during the same observation period; # — $P<0.05$ vs. Group I and Group II.

Примечание. mm Hg — мм рт. ст.; mmol/L — ммоль/л. * — $p<0,05$ по сравнению с 1-й сутками в той же группе; ** — $p<0,05$ по сравнению с 1-й группой в тот же период наблюдения; # — $p<0,05$ по сравнению с 1-й и 2-й группами.

ных в течение 7 суток от наступления алкогольного делирия (табл. 4).

Как видно из таблицы, за все время АД среднее рО₂ у первой группы составляет 68,2±1,12 мм рт. ст., а средний IO 330,3±2,56, находясь на «пограничной» нижней границе, во второй группе среднее рО₂ 70,1±1,12 мм рт. ст. а IO 356,2±1,22. Обращает на себя внимание третья группа, где среднее рО₂ 93,2 ±1,03, а IO 399,3±2,56, из этого следует, что нарушения оксигенации, как на ИВЛ, так и после восстановления самостоятельного дыхания нет.

При лечении в первой и второй группах больные неоднократно удаляли себе катетеры, зонды, портили оборудование больницы, практически полностью «парализовали» работу среднего медицинского персонала, в связи с невозможностью заниматься другими пациентами в палате. Ниже в таблице представлена характеристика аутоагрессий по группам (табл. 5).

Из представленной таблицы можно сделать вывод, что больные испортили большое количество расходных материалов. Всего в обеих группах потрачено 288 центральных венозных катетеров, 173 назогастральных зонда, 155 мочевого катетеров. В первой группе 11,1% ($n=5$) больных и 11,7% ($n=6$) во второй группе наносили себе различные травмы, кроме того 8,9% ($n=4$) в первой и 3,9% ($n=2$) во второй группе смогли нанести травму окружающим. В первой 15,6% ($n=7$) и 15,6% ($n=8$) во второй группе нанесли травмы медицинскому персоналу. В третьей группе больные нанесли вред себе и окружающим не могли, в связи с возможностью проведения эффективной седативной терапии до -4 по RASS,

plasmapheresis thirdly. Table 6 shows clinical efficacy of concomitant use of early extended ALV and detoxification by plasmapheresis.

Therefore, concomitant use of exogenous detoxification by plasmapheresis and early ALV during treatment of patients with acute pancreatitis complicated by delirium tremens promotes delirium decrease by 5.4±0.2 days ($P<0.05$) vs. Group I and by 4.1±0.2 days ($P<0.05$) vs. Group II. In Group III, delirium duration is 1.1±0.1 bed-days. Moreover, mean duration of treatment in anesthesiology and intensive care department decreased by 5.7±0.3 days ($P<0.05$) vs. Group I and by 3.3±0.2 days ($P<0.05$) vs. Group II. Mean duration of in-patient treatment also decreased by 5.5±0.4 vs. «standard» therapy ($P<0.05$) and was 11.13±0.22 bed-days.

Conclusion

Use of exogenous detoxification by plasmapheresis in complex therapy of patients with AP complicated by delirium tremens improved blood parameters on day 3: blood α -amylase decreased by 73.2%, bilirubin — by 33.3%, AST — by 34.1%, ALT — by 17.7%, lactate — by 47.6%, and decreased delirium duration by 1.4±0.2 days vs. standard therapy ($P<0.05$).

In patients with AP complicated by delirium tremens, medication sedative therapy in combination with extended ALV abrogates self-aggressive behaviour.

Combination of exogenous detoxification by plasmapheresis and early extended ALV in patients with AP complicated by delirium tremens decreased delirium duration by 5.4±0.2 days ($P<0.05$) vs.

Таблица 5. Виды аутоагрессии больных.
Table 5. Types of patients self-aggression.

Parameters	Number of patients, <i>n</i> (%) / Number of units (<i>n</i>) in groups		
	I (<i>n</i> =45)	II (<i>n</i> =51)	III (<i>n</i> =50)
Deleted central venous catheters	43 (95.5)/134	50 (98)/154	no/ no
Deleted nasogastric tubes	40 (88.9)/84	43 (84.3)/89	no /no
Deleted urinary catheters	27 (60)/76	26 (50.9)/79	no /no
Spoiled hospital equipment	9 (20)/9	7 (13.7)/7	no/ no
Did self-injuries	5 (11.1)	6 (11.7)	no
Did injuries to other people	4 (8.9)	2 (3.9)	no
Did injuries to medical personnel	7 (15.6)	8 (15.6)	no

Примечание. Deleted central venous catheters — удаляли центральные венозные катетеры; deleted nasogastric tubes — удаляли назогастральные зонды; deleted urinary catheters — удаляли мочевые катетеры; spoiled hospital equipment — портили оборудование больницы; did self-injuries — наносили себе травмы; did injuries to other people — наносили травмы окружающим; did injuries to medical personnel — наносили травмы медицинскому персоналу; number of units — число случаев.

Таблица 6. Оценка клинической эффективности сочетанного применения экстракорпоральной детоксикации плазмаферезом и ранней продленной ИВЛ ($M \pm m$).

Table 6. Clinical efficacy evaluation of concomitant use of extracorporeal detoxification by plasmapheresis and early extended ALV ($M \pm m$).

Parameters	Number of days in groups		
	I	II	III
Delirium tremens duration	6.5±0.2	5.1±0.2*	1.1±0.1#
Duration of treatment in anesthesiology and intensive care department	8.2±0.2	5.9±0.2*	2.5±0.1#
Mean duration of in-patient treatment	16.6±0.3	14.5±0.3*	11.1±0.2#

Примечание. Note: * — $P < 0.05$ vs. Group I during the same observation period; # — $P < 0.05$ vs. Group I and Group II.

Примечание. Number of days in groups — количество суток по группам; delirium tremens duration — длительность состояния алкогольного делирия; duration of treatment in anesthesiology and intensive care department — длительность нахождения пациентов в ОРИТ; mean duration of in-patient treatment — средняя длительность пребывания в стационаре. * — $p < 0,05$ по сравнению с первой группой в тот же период наблюдения; # — $p < 0,05$ по сравнению с первой и второй группами.

что показывает эффективность раннего перевода больных на ИВЛ.

В третьей группе уже через 12 часов 10% больных ($n=5$) были адекватными, а к концу первых суток у 86% ($n=44$) больных экстубирована трахея, и связано это, во-первых, с возможностью проведения адекватной седацией (-5 баллов по RASS), во-вторых, с адекватной оксигенацией, и, в-третьих, с хорошей эффективностью экстракорпоральной детоксикации плазмаферезом. В таблице ниже представлена клиническая эффективность сочетанного применения ранней продленной ИВЛ и детоксикации плазмаферезом (табл. 6).

Таким образом, сочетание применения экзогенной детоксикации плазмаферезом и раннее проведение ИВЛ при лечении больных острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, способствует сокращению сроков делирия по сравнению с первой группой на $5,4 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$), по сравнению со второй группой на $4,1 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$). Длительность делирия в третьей группе составляет $1,1 \pm 0,1$ койко-дня. Кроме того, сократилось среднее пребывание больного в отделении анестезиологии-реаниматологии по сравнению с первой группой на $5,7 \pm 0,3$

«standard» therapy; at that, delirium duration was 1.1 ± 0.1 days.

Early concomitant use of plasmapheresis and extended ALV in patients with acute pancreatitis complicated by delirium tremens decreased duration of treatment in anesthesiology and intensive care department by 5.7 ± 0.3 days and duration of in-patient treatment by 5.5 ± 0.4 days ($P < 0.05$) vs. «standard» therapy which was 11.13 ± 0.22 bed-days.

суток ($p < 0,05$), по сравнению со второй группой на $3,3 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$). А так же уменьшилась длительность лечения в стационаре на $5,5 \pm 0,4$ суток по сравнению со «стандартным» лечением ($p < 0,05$) и составила $11,13 \pm 0,22$ койко-дней.

Заключение

Применение экзогенной детоксикации плазмаферезом в комплексном лечении больных острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, улучшает показатели крови к третьим суткам, а именно: снижается α -амилаза крови на 73,2%, билирубин на 33,3%, АСТ на 34,1%, АЛТ на 17,7%, лактат на 47,6%, а также сокращает дли-

Guidelines for Practitioner

тельность делирия на $1,4 \pm 0,2$ суток по сравнению со «стандартной» терапией ($p < 0,05$).

Медикаментозная седативная терапия в комбинации с продленной ИВЛ, проводимая больным острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, приводит к отсутствию аутоагрессий.

Сочетание экзогенной детоксикации плазмаферезом и ранний перевод на продленную ИВЛ больных острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, способствует ускорению

выхода из делирия на $5,4 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$) по сравнению со «стандартной» терапией, при этом длительность делирия составляет $1,1 \pm 0,1$ суток.

Раннее сочетанное применение плазмафереза и продленной ИВЛ больным острым панкреатитом, осложненным алкогольным делирием, уменьшает длительность пребывания в отделении анестезиологии — реаниматологии на $5,7 \pm 0,3$ суток, в стационаре на $5,5 \pm 0,4$ суток ($p < 0,05$) по сравнению со «стандартным» лечением и составляет $11,13 \pm 0,22$ койко-дней.

Литература

1. Барденштейн Л.М., Герасимов Н.П., Можгинский Ю.Б., Беглянкин Н.И. Алкоголизм, наркомании, токсикомании. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 64.
2. Березкин А.С. Прогностические критерии развития алкогольного делирия. *Соц. и клин. психиатрия*. 2009; 19 (1): 35-37.
3. Гельфанд Б.Р., Краснов В.Н. (ред.). Острые психические расстройства в интенсивной терапии. М.: МИА; 2014: 226.
4. Гофман А.Г., Орлова М.А., Меликсетян А.С. Алкогольные психозы: клиника, классификация. *Соц. и клин. психиатрия*. 2010; 20 (1): 5-12.
5. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Сидорюк О.В., Григорова Н.И., Ванисова Н.Г., Бобков Е.Н. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2012-2013 годах. Национальный научный Центр наркологии Минздрава России. М.: 2014: 173.
6. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Оптимизация интенсивной терапии алкогольного делирия. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 25-33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-25-33>
7. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 5-10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-5>
8. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6-17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17>
9. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при сепсисе. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>
10. Иванец Н.Н. (ред.). Руководство по наркологии. М.: МИА; 2008: 944.
11. Ярема И.В., Яковенко И.Ю. Острый панкреатит. М.: Медицина; 2003: 300.
12. Ярема И.В. Современные подходы к лечению острого панкреатита. *Фарматека*. 2004; 3/4: 45-51.
13. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 6: CD008537. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008537.pub2>. PMID: 21678378
14. Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N., Pfab R., Strubel T., Saugel B., Zilker T. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal – predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2011; 46 (4): 427-433. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr053>. PMID: 21593124

Поступила 04.03.16

References

1. Bardenshtein L.M., Gerasimov N.P., Mozhginsky Yu.B., Beglyankin N.I. Alkogolizm, narkomanii, toksikomanii. [Alcohol, drug and toxin abuse]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 64. [In Russ.]
2. Berezhkin A.S. Prognosticheskie kriterii razvitiya alkogolnogo deliriya. [Predictive markers for evaluation of severity of delirium tremens]. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhatriya*. 2009; 19 (1): 35-37. [In Russ.]
3. Gelfand B.R., Krasnov V.N. (red.). Ostrye psikhicheskie rasstroistva v intensivnoi terapii. [Acute psychiatric disorders in intensive therapy]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2014: 226. [In Russ.]
4. Gofman A.G., Orlova M.A., Meliksetyan A.S. Alkogolnye psikhozy: klinika, klassifikatsiya. [Alcohol psychoses: clinical picture and classification]. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhatriya*. 2010; 20 (1): 5-12. [In Russ.]
5. Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Sidoryuk O.V., Grigorova N.I., Vanisova N.G., Bobkov E.N. Osnovnye pokazateli deyatelnosti narkologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii v 2012-2013 godakh. Natsionalnyi nauchnyi Tsentr narkologii Minzdrava Rossii. [Main indicators of narcologic service efficacy in the Russian Federation in 2012-2013. National research Center on narcology of the Russian Ministry of Health]. Moscow; 2014: 173. [In Russ.]
6. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Optimizatsiya intensivnoi terapii alkogolnogo deliriya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Optimization of intensive care of patients with delirium tremens. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 25-33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-25-33>. [In Russ.]
7. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: printsipy diagnostiki. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Sepsis: principles of diagnosis. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 5 - 10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-5>. [In Russ.]
8. 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.]
9. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Y. Vliyaniye ekstrakorporalnoi detoksikatsii na uroven aromatischeskikh mikrobnykh metabolitov v syvorotke krovi pri sepsise. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of extracorporeal detoxification on the serum levels of microbial aromatic acid metabolites in sepsis. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 6-14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>. [In Russ.]
10. Ivanets N.N. (red.). Rukovodstvo po narkologii. [Narcology manual]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 944. [In Russ.]
11. Yarema I.V., Yakovenko I.Yu. Ostryi pankreatit. [Acute pancreatitis]. Moscow: Meditsina Publishers; 2003: 300. [In Russ.]
12. Yarema I.V. Sovremennye podkhody k lecheniyu ostrogo pankreatita. [Modern approaches to the treatment of acute pancreatitis]. *Фарматека*. 2004; 3/4: 45-51. [In Russ.]
13. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 6: CD008537. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008537.pub2>. PMID: 21678378
14. Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N., Pfab R., Strubel T., Saugel B., Zilker T. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal – predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2011; 46 (4): 427-433. <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agr053>. PMID: 21593124

Submitted 04.03.16

НАУЧНЫЙ ПРАКТИКУМ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА»

А. М. Черныш^{1,2}, Д. С. Белопахов², А. А. Беляевская², А. В. Закарян²,
М. С. Куприянова², М. А. Постников², Е. В. Сергеенко², И. М. Шогенов²

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Scientific Practicum for Students of the Specialty «Medical Biophysics»

A. M. Chernysh^{1,2}, D. S. Belopakhov², A. A. Belyaevskaya², A. V. Zakaryan²,
M. S. Kupriyanova², M. A. Postnikov², E. V. Sergeenko², I. M. Shogenov²

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

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Статья посвящена специализированному научному практикуму, организованному на базе лаборатории «Биофизики мембран клеток при критических состояниях» НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского для студентов, обучающихся по специальности «Медицинская биофизика» в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова. В ходе работы студентами был освоен ряд методик: атомная силовая микроскопия, калиброванная электропорация, спектрофотометрия. Студенты ознакомились с методологией научного эксперимента и математической обработкой полученных результатов.

Ключевые слова: научный практикум; методология научного эксперимента; атомная силовая микроскопия; калиброванная электропорация; спектрофотометрия

This article focuses on specialized scientific Practicum organized on April 14s 2016 by the Laboratory of biophysics of cells membranes in critical illness of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology for students enrolled in the specialty «Medical Biophysics» at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. During the study students had mastered a number of techniques: atomic force microscopy, calibrated electroporation, spectrophotometry. Students familiarized with the methodology of scientific experiment and mathematical treatment of the results.

Key words: scientific Practicum, methodology of scientific experiment; atomic force microscopy; calibrated electroporation; spectrophotometry

DOI:10.15360/1813-9779-2016-4-79-88

Введение

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. №295 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие образования» на 2013—2020 годы» с изменениями и дополнениями от 27 февраля, 14 апреля 2016 г. в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (г. Москва)

Introduction

According to the Russian Federation Government Decree on April 15, 2014, N. 295 «On approval of the Russian State Program of Development of Education for the 2013—2020 years» as amended on February 27, April 14, 2016, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology organized a specialized scientific

Адрес для корреспонденции:

Александр Черныш
E-mail: amchernysh@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Alexander Chernysh
E-mail: amchernysh@mail.ru

на базе лаборатории «Биофизики мембран клеток при критических состояниях» был организован специализированный научный практикум для студентов 4 курса Первого МГМУ им И. М. Сеченова, обучающихся по специальности «Медицинская биофизика» — код специальности 30.05.02.

Практикум был проведен под руководством заведующего лабораторией, д. б. н., профессор А. М. Черныша на безвозмездной основе в соответствии с обращением проректора по учебной работе Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Т. М. Литвиновой. Всестороннюю поддержку в постановке Практикума оказывал директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, член-корреспондент РАН, профессор В. В. Мороз.

Цель практикума — подготовка студентов к самостоятельному получению научных результатов, их объяснению, формулировке соответствующих выводов, оформлению материалов для научной публикации.

При создании Практикума авторы ставили следующие задачи:

- ознакомить студентов с современными методами биофизики: атомная силовая микроскопия, калиброванная электропорация, спектрофотометрия;
- научить студентов самостоятельно устанавливать необходимые настройки и работать на современной аппаратуре;
- научить студентов методологии научного эксперимента;
- научить студентов проводить математическую обработку научных результатов и правильно представлять результаты для публикаций.

Материал и методы

При создании Практикума авторы ставили следующие задачи:

- ознакомить студентов с современными методами биофизики: атомная силовая микроскопия, калиброванная электропорация, спектрофотометрия;
- научить студентов самостоятельно устанавливать необходимые настройки и работать на современной аппаратуре;
- научить студентов методологии научного эксперимента;
- научить студентов проводить математическую обработку научных результатов и правильно представлять результаты для публикаций.

Практикум включал следующие темы:

1. Атомная силовая микроскопия, идея метода, устройство атомного силового микроскопа (АСМ), режимы его работы.
2. Методы получения и оценки наноструктуры мембран клеток крови на АСМ.
3. АСМ. Дефекты наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении донорской эритроцитарной взвеси (ЭВ).

Практикум для студентов 4-го года обучения Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова. Студенты были обучены по специальности «Медицинская биофизика» — код специальности 30.05.02. Практикум проводился бесплатно в соответствии с просьбой проф. Т. М. Литвиновой, заместителя ректора по академическим вопросам, И. М. Сеченовского Государственного Медицинского Университета. Комплексная поддержка в формулировке Практикума была предоставлена профессором В. В. Морозом, членом Российской Академии Наук, директором В. А. Неговского Научного Института общей реаниматологии.

Вся исследовательская работа в рамках Практикума проводилась на базе Лаборатории биофизики клеток мембран при критических состояниях под руководством проф. биол. наук А. М. Черныш, главы Лаборатории.

Целью Практикума — научить студентов получать научные результаты самостоятельно, объяснять их и делать соответствующие выводы.

Материалы и методы

Авторы ставили следующие задачи при создании Практикума:

- познакомить студентов с комплексными методами биофизики: атомная силовая микроскопия, калиброванная электропорация;
- научить студентов самостоятельно устанавливать необходимые настройки и использовать сложное оборудование в своей работе;
- научить студентов методологии научного эксперимента;
- научить студентов проводить математическую обработку научных результатов и представлять результаты для публикации.

Практикум включал следующие темы:

1. Атомная силовая микроскопия: принцип метода, режимы работы атомного силового микроскопа (АСМ).
2. Методы получения и оценки наноструктуры мембран клеток крови на АСМ.
3. АСМ: дефекты наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении донорской эритроцитарной взвеси (ЭВ).
4. АСМ: дефекты наноструктуры мембран эритроцитов под действием токсинов на мембрану эритроцитов (ЭВ) — Zn ионы, гемин.
5. Калиброванная электропорация. Повреждение мембран эритроцитов под действием миорелаксантов (рокурония Кэби).
6. Калиброванная электропорация. Повреждение мембран эритроцитов под действием ультрафиолетового (УФ) излучения на человеческую кровь.
7. Спектрофотометрия. Кинетика гемоглобиновых производных под действием натрия нитрита на человеческую кровь.
8. Методы математической обработки результатов. Использование специальных лабораторных программ созданных на базе Nonlinear Fitting software, OriginPro9 (USA).

Все эксперименты проводились *in vitro*.

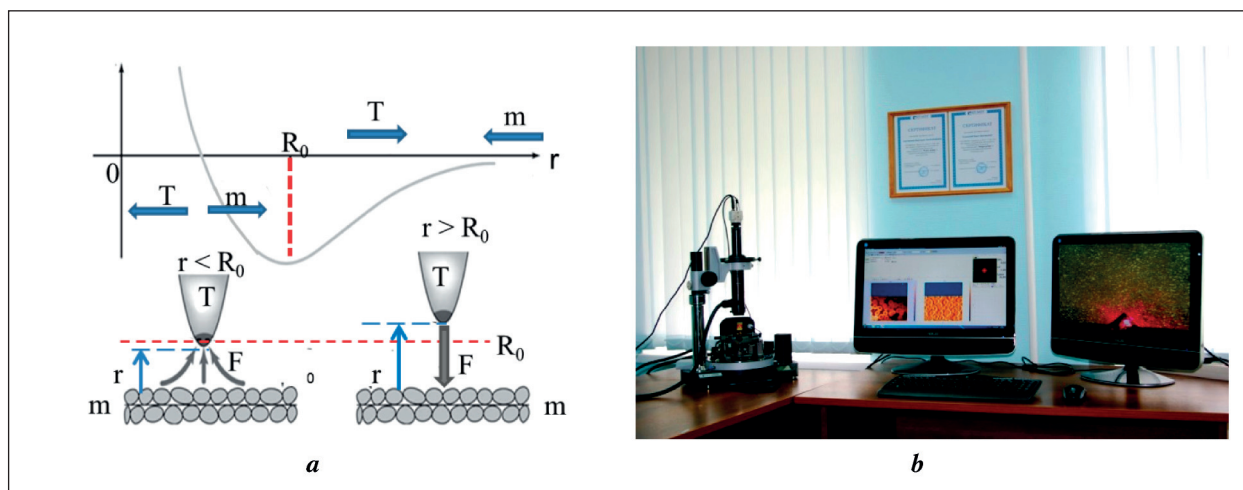


Рис. 1. Атомная силовая микроскопия: идея метода (а), рабочее место (б).

Fig. 1. Atomic force microscopy: the idea of method (a), the workplace (b).

4. АСМ. Дефекты наноструктуры мембран эритроцитов при действии токсинов на мембраны эритроцитов: ионы Zn, гемин.

5. Метод калиброванной электропорации. Скрытые повреждения мембран эритроцитов при действии миорелаксантов (рукороний каби).

6. Метод калиброванной электропорации. Скрытые повреждения мембран эритроцитов при действии ультрафиолетового (УФ) излучения на кровь человека.

7. Спектрофотометрия. Кинетика производных гемоглобина при действии на кровь человека нитрита натрия.

8. Методы математической обработки результатов. Использование специализированных программ лаборатории, созданных на базе программного обеспечения Nonlinear Fitting, OriginPro9 (USA).

Результаты и обсуждение

Первая тема «Атомная силовая микроскопия, идея метода, устройство атомного силового микроскопа (АСМ), режимы его работы» проводилась со всей группой одновременно. Перед работой обсуждались теоретические аспекты атомной силовой микроскопии: молекулярные взаимодействия между зондом и объектом исследования, потенциал Леннарда-Джонса, зависимости взаимодействий от расстояния между объектом и зондом (рис. 1).

По ходу работы студенты самостоятельно устанавливали кантилевер, получали дифракцию лазерного луча на нем, устанавливали положение лазерного луча на фотодиоде, проводили настройку программного обеспечения АСМ. Наиболее сложной операцией была настройка резонанса кантилевера и получение высокой добротности резонансной кривой при работе АСМ в полуконтактном режиме.

Вторая тема выполнялась индивидуально каждым студентом и была посвящена методам по-

Results and Discussion

The first theme «Atomic force microscopy, the idea of the method, the modes of operation of the atomic force microscope» was carried out with the whole group at once. Before the work the theoretical aspects of AFM (molecular interaction between the probe and the object of study, Lennard-Jones interactions depending on the distance between the object and the probe) were discussed.

During the work students independently established the cantilever obtained diffraction of the laser beam on it, set the position of the laser beam on the photodiode, and used software to set the AFM. The most complicated operations including setting the cantilever resonance and obtaining high quality of the resonance curve at the AFM in a tapping mode.

The second theme was carried out individually by each student and was devoted to the methods of obtaining and evaluating the nanostructure of RBC membranes. Initially, it was necessary to form a monolayer of cells. It was performed by students with the aid of the V-Sampler device (Austria). Then, the smears of cell monolayer was placed onto the AFM working table, and the scale, speed and the number of scanning points were set. After imaging nanosurfaces of erythrocyte membranes and transferring the images to the program «FemtoScan» (Russia), the students quantified parameters of objects roughness by setting the markers. For this surface profiles constructed in any given direction.

In the course of the study, each student received an individual task to build their own image, determined profiled and estimated parameters of the erythrocyte membrane nanosurfaces [1].

The problem of evaluating the nanostructure defects in erythrocyte membrane during prolonged storage of PRBC was devoted to the work №3. Transfusion of blood components is considered as an

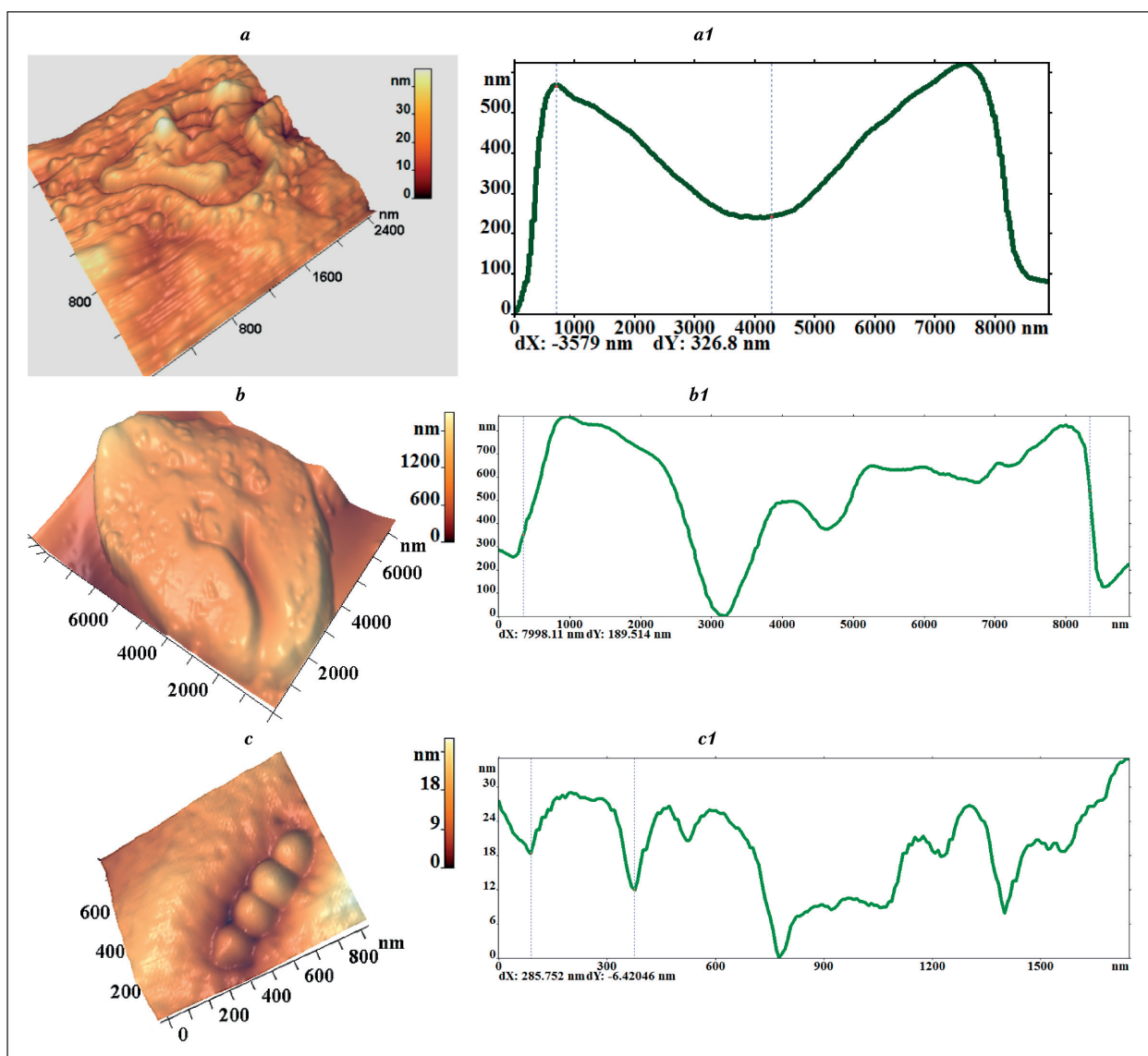


Рис. 2. Мембрана эритроцита в формате 3D и профиль поверхности.

Fig. 2. Details of red blood cells membrane in 3D-format and the profile of its surface.

Note. *a* – the details of red blood cells membrane; *b* – image of a single red blood cell after the action of Zn ions; *c* – the details of red blood cells membrane hemin effect after; *a1*, *b1*, *c1* – the profiles of the *a*, *b*, *c* surfaces of red blood cells.

Примечание. *a* – фрагмент мембраны эритроцита; *b* – мембрана отдельного эритроцита после воздействия ионов Zn; *c* – фрагмент мембраны эритроцита после воздействия гемина; *a1*, *b1*, *c1* – профили поверхностей *a*, *b*, *c*.

лучения и оценки наноструктуры мембран клеток крови. Вначале необходимо было сформировать монослой клеток. Для этого студенты использовали устройство V-Sampler (Austria). Затем монослой помещали на рабочий столик АСМ, устанавливали масштаб, скорость и количество точек сканирования. После получения изображений наноперехности мембран эритроцитов и установки их в программу «Фемтоскан» (РФ) студенты с помощью постановки маркеров изучали и количественно оценивали параметры шероховатости объектов. Для этого строились профили поверхностей в любом заданном направлении (рис. 2).

По ходу выполнения работы каждый студент получал индивидуальное задание, строил

operation of body tissue transplantation and it could further be contributed to the development of life-threatening reactions. The quality of transfusion media is paramount in ensuring the effectiveness of transfusions and prevention of severe post-transfusion reactions [2].

Main parameters of quality of donor PRBC are the morphology of cells and the structure of erythrocyte membranes [3, 4].

The purpose of this work: to study the alterations of RBC morphology and their membrane structure by AFM during long-term storage of PRBC.

This work was carried out on the human PRBC obtained from the Blood Transfusion Center, Moscow Health Department. PRBC portions (400

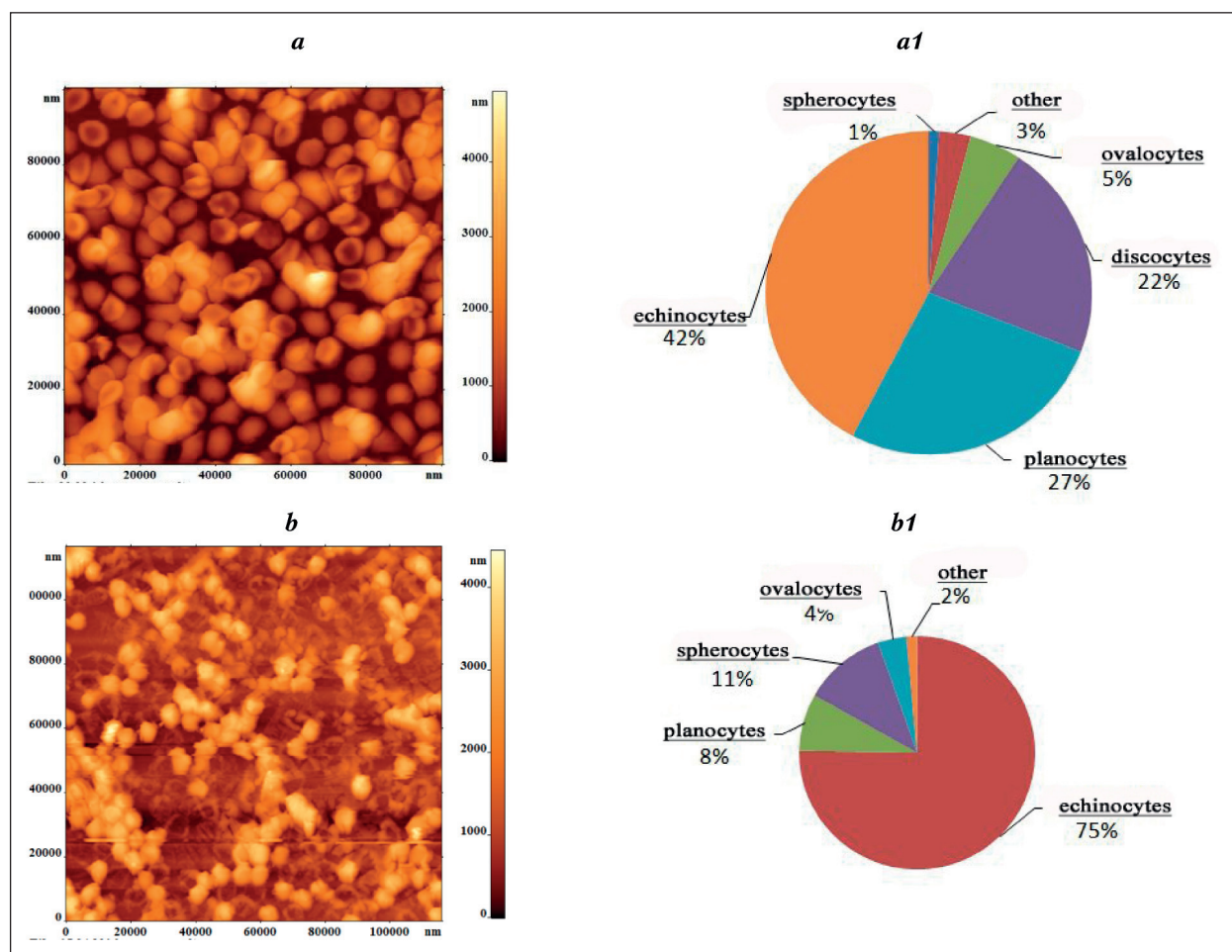


Рис. 3. Морфологический состав эритроцитов, полученных методом оседания, на разных сроках хранения эритроцитарной взвеси.

Fig. 3. Morphological composition of red blood cells obtained by settling during a storage.

Note. *a* — on the 2nd day of storage; *b* — on the 19th day of storage; morphological composition for *a*, *b*.

Примечание. *a* — на 2-е сутки хранения эритроцитарной взвеси; *b* — на 19-е сутки хранения эритроцитарной взвеси; *a1*, *b1* — морфологические составы *a*, *b*. ovalocytes — овалоциты; spherocytes — сфероциты; planocytes — planoциты; echinocytes — эхиноциты; other — другие.

собственное изображение, его профиль и оценивал параметры наноповерхности мембраны эритроцита [1].

Проблеме оценки дефектов наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении донорской эритроцитарной взвеси (ЭВ) была посвящена работа №3. Переливание компонентов крови рассматривается как операция трансплантации ткани организма с возможным последующим развитием жизненно опасных реакций. Качество трансфузионных сред является первостепенным в обеспечении эффективности трансфузий и профилактике тяжелых посттрансфузионных реакций [2]. Одними из главных показателей качества донорской эритроцитарной взвеси является морфология и структура мембран эритроцитов [3, 4].

Цель работы — исследовать с помощью атомной силовой микроскопии нарушения морфологии эритроцитов и структуры их мембран в процессе длительного хранения ЭВ.

ml each) were in a sterile sealed blood bag with a standard preservative solution.

Bags were stored at 4°C for 30 days, in accordance with WHO Recommendations. During the storage the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes were evaluated as described previously [5].

During the period of storage of PRBC their morphology was transformed and their membranes were destructed [6].

Students compared nanostructure and morphology of erythrocytes at 2, 8, 15 and 19 hours of storage of PRBC. Then they carried out the analysis of morphological changes at different periods of storage [7–9].

Defects of erythrocyte membranes nanostructure following the action of toxins on RBC (Zn ions and hemin) were further investigated in the Study №4. One of the studied toxins was represented by heavy metal ions, the zinc ions. ZnSO₄ solution was

Эта работа проводилась на ЭВ человека, полученной в центре переливания крови департамента здравоохранения г. Москвы. Контейнер ЭВ с гемоконсервантом CPD хранили при 4°C в течение 30 суток, в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В период всего хранения регистрировали морфологию и наноструктуру мембран эритроцитов [5].

На протяжении периода хранения эритроцитарной взвеси происходила трансформация морфологии эритроцитов, деструкция их мембран [6].

В этой работе студенты сравнивали морфологию и наноструктуру эритроцитов на 2-е, 8-е, 15-е и 19-е сутки хранения ЭВ. Затем проводился сквозной анализ изменений морфологии в различные сроки хранения (рис. 3) [7–9].

Дефекты наноструктуры мембран эритроцитов при действии токсинов на мембраны эритроцитов — ионы Zn, гемин изучались в работе №4. Одним из изучаемых токсинов являлись ионы тяжелых металлов. В нашей работе, в качестве примера, использовали ионы цинка. В раствор эритроцитов добавляли $ZnSO_4$ в концентрациях: 0 — контроль; 0,1 ; 0,2; 0,5; мМ. Смесь выдерживали в течение часа при температуре 20°C, после чего формировали монослой клеток.

В качестве зондов использовали стандартные кантилеверы fp N10 с углом при вершине $\leq 22^\circ$ и радиусом ~ 10 нм. Сила при сканировании в диапазоне 0,1–5 нН. Число точек сканирования — 512, поля сканирования: 10×10 мкм, 1500×1500 нм, 800×800 нм и до 150×150 нм.

Студенты вводили различные концентрации ионов цинка и получали широкий спектр повреждений наноструктуры мембран эритроцитов (рис. 2, б, б1). Каждый студент проводил оценку повреждений индивидуально, по полученному им результату.

Другим изучаемым токсином был солянокислый гематин — гемин. Гемин может образовываться в организме человека при попадании гемоглобина в кровеносное русло и дальнейшем его окисления, например, в области желудка. Для приготовления рабочего раствора использовали сухой гемин (Sigma, USA). 50 мг сухого гемина растворяли в 1 мл раствора NaOH и добавляли 5 мл дистиллированной воды. Конечная концентрация гемина в крови составляла в опытах 1,8 мМ.

На поверхности мембран образовывались домены разной величины — большие и малые (рис. 2, с, с1). Отличительная особенность дефектов при действии гемина состояла в том, что все домены образованы зернами одинаковой величины. Это дает возможность изучать механизмы образования таких доменов в клетке крови. [10]

В следующей работе был использован метод калиброванной электропорации. [9, 11, 12]. Этот метод позволяет определять скрытые, еще не проявляющиеся на физиологическом уровне повреждения мембран клеток. Исследуемая кровь (3 мл)

not added to RBC suspension (control) or added at concentrations 0.1 mM; 0.2 mM or 0.5 mM. The mixture was incubated for 1 hour at 20°C to form a monolayer of the cells.

As probes, the standard cantilevers fp N10 with an apex at an angle $\leq 22^\circ$ and a radius of about 10 nm were used. The number of scan points: 512, field scanning: 10×10 μ m, 1500×1500 nm, 800×800 nm and up to 150×150 nm.

Students employed various concentrations of zinc ions to obtain a wide range of damage of nanostructure of erythrocyte membranes. Each student carried out an assessment of damages individually, according to specificity of findings.

Hematin hydrochloride — hemin represented another example of toxic agent the effect of which was studied. Hemin is formed in a human body when hemoglobin enters the bloodstream and is undergone oxidation, for example, in the stomach. To prepare the working solution the chemically pure hemin (Sigma, USA) was used. 50 mg of dry hemin was dissolved in solution containing 1 ml of NaOH solution and 5 ml of distilled water. The final concentration of hemin in the blood in the in vitro experiments was 1.8 mM.

The domains of different size (large and small one) were revealed on the membrane surface. A distinctive feature of the defects under the action of hemin was that all the domains were formed by grains of the same size. This makes it possible to study the mechanisms of formation of these domains in an individual blood cell [10].

In the next study the method of calibrated electroporation was used [9, 11, 12]. This method allows to determine the hidden damage of cell membranes, when the damage is not yet manifested at a physiological level. The studied blood (3 ml) was placed in a quartz cuvette and was subjected to the effect of a high-energy pulsed electric field. As a result of the exposure, the electrical breakdown of erythrocyte membranes arose. Then, the students developed the kinetic curves that determined the quality of the membrane. For these curves the rate constant was estimated for each patient's membranes. When the membrane of RBC in the patient's blood was normal, the rate constant was in a certain range. If the cells (membrane) were damaged, the constant rate was above the normal range. Thus, the value of the rate constant evaluated the extent of damage of the membrane nanostructure. Students evaluated the effect of muscle relaxant Rocuronium bromide (Fresenius Kabi, USA) on erythrocyte membrane. In this experiment, the erythrocyte suspension was administered in 1.0, 0.5, and 0.25 μ l of drug per 1 mL of solution. The obtained kinetic curves are shown in Fig. 4.

A separate fragment of the work included the evaluation of action of UV radiation on human blood. Students irradiated blood suspension by ultraviolet

помещалась в кварцевую кювету и подвергалась действию высокоэнергетического импульсного электрического поля. В результате воздействия возникал электрический пробой мембран эритроцитов. Затем студенты строили кинетические кривые, которые определяли качество мембран. По этим зависимостям оценивалась константа скорости для мембран исследуемого пациента. Если мембраны эритроцитов крови пациента в норме, то константа скорости лежит в определенном диапазоне. Если клетки (мембраны) повреждены, то константа скорости выше нормального диапазона. По величине константы оценивается степень повреждения наноструктуры мембран. Студенты оценивали действие миорелаксанта Рукорония Каби на мембраны эритроцитов. Для этого в суспензию эритроцитов вводили 1,0, 0,5 и 0,25 мкл препарата на 1 мл раствора. Полученные кинетические кривые представлены на рис. 4.

Отдельный фрагмент работы — действие УФ излучения на кровь человека. Студенты облучали суспензию крови ультрафиолетовым излучением с длиной волны 340 нм (дальний УФ) в течение 2 и 5 минут. В результате получали кинетические кривые для каждой дозы УФ. Данный метод может применяться: для диагностики эффективности лечения заболеваний крови (сравнивается константы до и после лечения), для оценки степени повреждений крови при облучениях всеми видами ионизирующих излучений (рентген, гамма, пучки протонов, электронов, тяжелых частиц), действия фармакологических препаратов на мембраны клеток крови, для оценки действия факторов окружающей среды на мембраны клеток крови (на загрязненных производствах, в шахтах, в цементном и целлюлозном производствах), для оценки любых физико-химических воздействий на кровь человека.

Интересные научные результаты были получены в работе «Кинетика производных гемоглобина при действии на кровь человека нитрита натрия». Работа проводилась на современном спектрофотометре с автоматическим управлением компьютером Unico 2800 (USA). Диапазон длин волн 190–1100 нм через 0,5 нм.

Спектрофотометрия — физико-химический метод исследования растворов, основанный на изучении спектров поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм), видимой (400–760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях. Исследуется зависимость оптической плотности от длины волны. Данный метод основан на законе Бугера — Ламберта — Бера — ослаблении пучка монохроматического света при распространении в светопоглощающей среде. Предварительно студенты исследовали спектры поглощения стекла и кварца. Стекло имело большое поглощение в УФ области (короче 300 нм). Поэтому при исследовании

radiation at a wavelength of 340 nm (deep UV) for 2 to 5 minutes. The kinetic curves were obtained for each dose of UV. This method can be employed for evaluating the effectiveness of treatment of blood disorders (when compared constants before and after treatment), to assess the degree of blood damage during irradiation by various types of ionizing radiation (X-ray, gamma, beams of protons, electrons, heavy particles), to determine the effect of pharmacological agents on blood cell membrane, for the action of factors of the environment assessment of cell membranes of blood cells (the contaminated factories, mines, cement and pulp production), to assess any physical-chemical impacts on human blood.

Interesting scientific results were obtained during the study course « Kinetics of hemoglobin derivatives under the in vitro action of sodium nitrite on human blood ». The work was performed with the aid of a spectrophotometer linked to computer automatic Unico 2800 program (USA). The wavelengths were within ranges of 190–1100 nm at a step of 0.5 nm.

Spectrophotometry belongs to physico-chemical methods of research based on the study of the absorption spectra in the ultraviolet (200–400 nm), visible (400–760 nm) and infrared (>760 nm) regions. Students study the dependence of optical density on the wavelength. This method is based on the law of Bouguer — Lambert — Beer — the weakening of the beam of monochromatic light propagating in the light-absorbing medium. Previously students have investigated the absorption spectra of quartz and glass. Glass has a larger absorption value within the UV region (shorter than 300 nm). Therefore, for studies of spectra of biological substances it is necessary to use only quartz cuvettes.

Students studied the content of components of hemoglobin (oxy-, deoxy — and methemoglobin) after the action of sodium nitrite. The first part of the experiments included 3 different concentrations of NaNO_2 added to the erythrocytes suspension. Evaluated spectra depended on the concentrations of hemoglobin derivatives. The second stage — 2 μl NaNO_2 was introduced into 2.4 ml hemoglobin solution. Time-dependent kinetics of changes in concentrations of hemoglobin derivatives was recorded. This relationship is shown in Fig. 5.

Within 6 minutes concentrations of oxyhemoglobin and methemoglobin were equal, and after 10 minutes the concentration of methemoglobin reached 90%. This method can be used to diagnose methemoglobinemia, detect poisoning by nitrates, and installations of biologically based standards for JDC and MAC values of nitrates in various food products.

When performing the scientific Practicum the students have fulfilled all the objectives, mastered methods of atomic force microscopy, calibrated electroporation [14] and spectrophotometry. The results

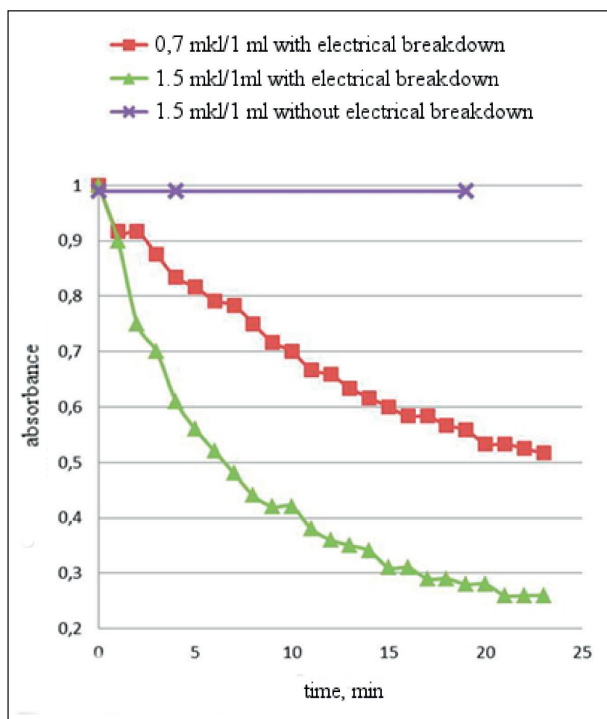


Рис. 4. Кинетические кривые при действии руколония каби на мембраны эритроцитов.

Fig. 4. Kinetic curves under the action of rocuronium bromide on erythrocyte membrane.

Примечание. mkl — мкл; l — л; with electrical breakdown — с электропорацией; without — без. Здесь и для рис. 5: time, min — время, мин.

ях спектров биологических веществ необходимо использовать только кварцевые кюветы.

Исследовалось содержание компонент гемоглобина (окси-, дезокси- и метгемоглобина) при действии нитрита натрия. В первой части работы в раствор эритроцитов вводили 3 разные концентрации NaNO_2 . Получали концентрационные зависимости спектров компонент гемоглобина. На втором этапе вводили 20 мМ NaNO_2 в 2,4 мл раствора гемоглобина. Регистрировали кинетику концентраций производных гемоглобина во времени. Эта зависимость представлена на рис. 5.

В течение 6 минут концентрации окси- и метгемоглобина стали равными, а через 10 минут концентрация метгемоглобина достигла 90%. Данный метод может применяться для диагностики метгемоглобинемии, выявления отравления нитратами, для установки биологически обоснованных норм ОДК и ПДК по содержанию нитратов в различных продуктах питания.

После выполнения рассмотренных работ студенты учились проводить математическую обработку полученных результатов с использованием специального программного обеспечения.

При выполнении работ Практикума студентами были решены все поставленные задачи, освоены методы атомной силовой микроскопии, калибро-

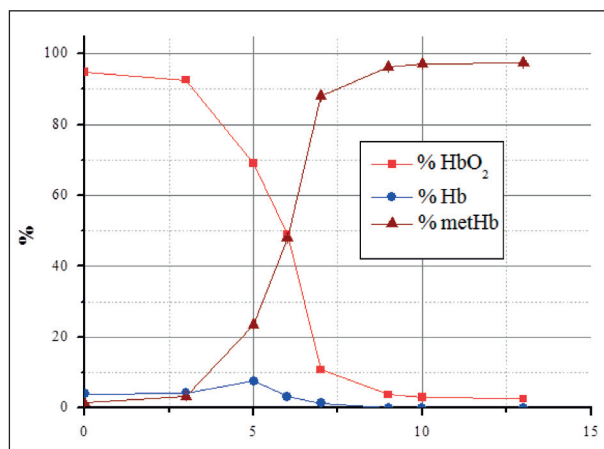


Рис. 5. Кинетика изменения концентраций производных гемоглобина во времени после воздействия NaNO_2 .

Fig. 5. Kinetics of change of concentrations of hemoglobin derivatives after exposure of erythrocyte solution by NaNO_2 .

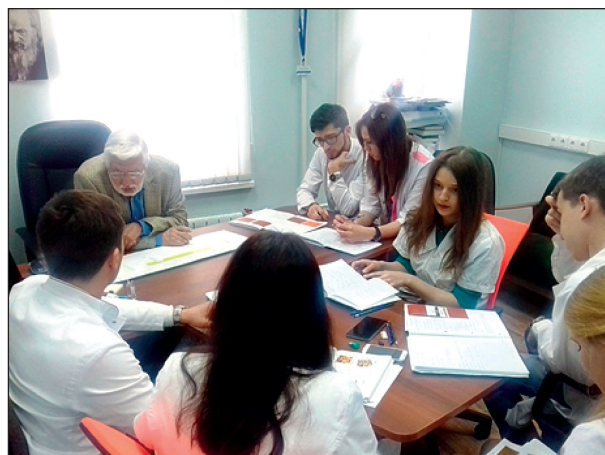


Рис. 6. Профессор А. М. Черныш проводит заключительное занятие Практикума.

Fig. 6. Professor A. M. Chernysh holds final session of the Practicum.

obtained in four works were produced by mathematical processing using specialized software of the lab.

Data obtained during the Practicum by AFM confirmed the presence of defects in nanostructures of red blood cells membranes during prolonged storage of donor PRBC, as well as the action of toxins on erythrocyte membrane. The results of applying of the calibrated electroporation, as seen from the kinetic curves (Fig. 7), showed the effectiveness of the method for detecting the hidden damages of erythrocytes membranes after action of muscle relaxant or ultraviolet radiation. Kinetics of hemoglobin derivatives concentrations, obtained by spectrophotometry, showed the increase of methemoglobin under the influence of nitrate.

At the final lesson the results obtained by each student were discussed and the comparative analysis of these results was carried out.

ванной электропорации [14] и спектрофотометрии. Были получены научные результаты проведенных работ, произведена их математическая обработка с использованием специализированных программ лаборатории.

Данные, полученные в ходе практикума методом атомно-силовой микроскопии, подтвердили наличие дефектов наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении донорской эритроцитарной взвеси, а также при действии токсинов на мембраны эритроцитов. Результаты применения калиброванной электропорации, как видно из кинетических кривых (рис. 4), свидетельствовали об эффективности метода обнаружения скрытых повреждений мембран эритроцитов после действия миорелаксанта и ультрафиолетового излучения. Кинетика концентраций производных гемоглобина, полученная методом спектрофотометрии, демонстрировала нарастание метгемоглобинемии при действии нитратов.

На заключительном занятии были обсуждены результаты, полученные каждым студентом, и проведен сравнительный анализ этих результатов. При обсуждении студенты отметили, что освоенные в ходе практикума методы и получаемые с их помощью данные имеют широкие перспективы в медицинской диагностике.

В организации и проведении Практикума активное участие принимали ведущий научный сотрудник НИИ ОР, доктор физико-математических наук, профессор Е. К. Козлова и старший научный сотрудник НИИ ОР кандидат биологических наук В. А. Сергунова.

Заключение

Проведенный Практикум отличался от традиционных методов обучения тем, что основной целью ставил получение научных результатов студентами. В данной статье приведены лишь примеры отдельных результатов выполненных работ. Каждая работа требовала выполнения ряда взаимозависимых последовательных операций и получения целого комплекса конечных оценочных величин. Например, концентрационные и временные зависимости зарождения локальных нанодфектов мембран, временные и дозовые зависимости образования метгемоглобина при облучении крови УФ, получение семейства кинетических кривых при действии на кровь миорелаксантов и ионов тяжелых металлов. При этом в каждой работе задавались персональные начальные условия эксперимента. Поэтому каждый студент выполнял задание самостоятельно и получал личный результат.

Professor E. K. Kozlova, PhD/DSci (Physics & Mathematics), Leading Scientist, and V. A. Sergunova, PhD, Senior Scientist, actively contributed to the organization and conducting the Practicum.

Conclusion

Described Student's Practicum differed from the traditional methods of teaching because its main aim was to gain research experience through the obtaining scientific results. This paper contains examples of various results of the performed course. Each work required performing the number of interdependent sequential operations and obtaining a whole complex of final evaluated variables. As examples, the concentration and time dependences of origin of the local membranes nanoscale defects, time and dose dependences of methemoglobin formation during UV irradiation of blood, a family of kinetic curves under the action of muscle relaxants and heavy metal ions on blood were determined during the course of education. Moreover, for each study individual initial experimental conditions were thoroughly set up. Therefore, each student performed the task by himself, independently, and gained personal experience to obtain the specific results.

On May 11, 2016 the Scientific Student Conference at the Department of Medical and Biological Physics of Sechenov First Moscow State Medical University was held, where all students presented the results of their works.

Students noted that techniques acquired during Practicum and data obtained by employed methods exhibited broad perspectives for medical diagnostics. The conference was attended by representatives of the University administration and students of biophysics, biochemistry, bioengineering, biotechnology specialties and other related fields. The conference was very successful.

11 мая 2016 года на кафедре медицинской и биологической физики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова прошла Научная студенческая конференция, на которой все студенты МБФ-4 выступили с докладами, посвященными результатам своей работы. Студенты отметили, что освоенные в ходе практикума методы и получаемые с их помощью данные имеют широкие перспективы в медицинской диагностике. На конференции присутствовали представители руководства университета и студенты специальностей биофизика, биохимия, биоинженерия, биотехнология и других смежных специальностей. Конференция прошла с большим успехом.

Литература

1. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Moroz V.V., Kuzovlev A.N. Analysis of nanostructure of red blood cells membranes by space Fourier transform of AFM images. *Micron*. 2013; 44: 218–227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2012.06.012>. PMID: 22854216
2. Костин А.И., Майорова О.А., Ложкин А.В., Почтарь М.Е., Демичева М.И., Кузмичев В.А., Луговская С.А., Наумова Е.В., Кисиличина Д.Г., Андрейцева Э.В., Долгов В.В. К вопросу о контроле качества эритроцитсодержащих компонентов крови, обедненных лейкоцитами. *Трансфузиология*. 2011; 12 (2): 12-33.
3. Berezina T.L., Zaets S.B., Morgan C., Spillert C.R., Kamiyama M., Spolarics Z., Deitch E.A., Machiedo G.W. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J. Surg. Res.* 2002; 102 (1): 6-12. <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2001.6306>. PMID: 11792145
4. Hess J.R., Sparrow R.L., van der Meer P.F., Acker J.P., Cardigan R.A., Devine D.V. Red blood cell hemolysis during blood bank storage: using national quality management data to answer basic scientific questions. *Transfusion*. 2009; 49 (12): 599-603. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02275.x>. PMID: 20163690
5. Мороз В.В., Голубев А.М., Черныш А.М., Козлова Е.К., Васильев В.Ю., Гудкова О.Е., Сергунова В.А., Фёдорова М.С. Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 5-13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-5>
6. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Хорошилов С.Е., Онуфриевич А.Д., Костин А.И. Нарушения морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении эритроцитарной взвеси (исследование при помощи атомной силовой микроскопии). *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 390-394. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-015-2975-9>. PMID: 26212816
7. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell Res.* 2015; 337 (2): 192–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.07.009>. PMID: 26169694
8. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Borshegovskaya P.Y., Bliznjuk U.A., Rysaeva R.M., Gudkova O.E. Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: atomic force microscope research. *J. Crit. Care* 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.02.007>. PMID: 20381299
9. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3–13. PMID: 22741531
10. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. <http://dx.doi.org/10.1038/srep06033>. PMID: 25112597
11. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В. Способ выявления повреждения мембран эритроцитов. Патент РФ на изобретение № 2487356.
12. Козлова Е.К., Черняев А.П., Алексеева П.Ю., Ближнюк У.А., Черныш А.М., Назарова М.А. Диагностика состояния биологических мембран после воздействия γ -излучения в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2005; 45 (6): 653–656. PMID: 16454330
13. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavialova A., Kuzovlev A. Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497 (1-2): 88-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
14. Гудкова О.Е., Козлов А.П. Неоднородность распределения электрических трансмембранных потенциалов при дефибрилляции сердца. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 38-47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6>
15. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 39-44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>
16. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В. Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 12-24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>

Поступила 01.02.16

References

1. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Moroz V.V., Kuzovlev A.N. Analysis of nanostructure of red blood cells membranes by space Fourier transform of AFM images. *Micron*. 2013; 44: 218–227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2012.06.012>. PMID: 22854216
2. Kostin A.I., Maiorova O.A., Lozhkin A.V., Pochtart M.E., Demicheva M.I., Kuzmichev V.A., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Kisilichina D.G., Andreitseva E.V., Dolgov V.V. K voprosu o kontrole kachestva eritrotsitsoedershashchikh komponentov krovi, obedennykh leukotsitami. [Anent the quality control of leukodepleted blood components containing RBC]. *Transfuziologiya*. 2011; 12 (2): 12-33. [In Russ.]
3. Berezina T.L., Zaets S.B., Morgan C., Spillert C.R., Kamiyama M., Spolarics Z., Deitch E.A., Machiedo G.W. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J. Surg. Res.* 2002; 102 (1): 6-12. <http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2001.6306>. PMID: 11792145
4. Hess J.R., Sparrow R.L., van der Meer P.F., Acker J.P., Cardigan R.A., Devine D.V. Red blood cell hemolysis during blood bank storage: using national quality management data to answer basic scientific questions. *Transfusion*. 2009; 49 (12): 599-603. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02275.x>. PMID: 20163690
5. Moroz V.V., Golubev A.M., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Vasilyev V.Yu., Gudkova O.E., Sergunova V.A., Fedorova M.S. Izmeneniya struktury poverkhnosti membran eritrotsitov pri dlitelnom khraneni donorskoi krovi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Structural changes in the surface of red blood cell membranes during long-term donor blood storage. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 5-13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-5>. [In Russ.]
6. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Khoroshilov S.E., Onufrievich A.D., Kostin A.I. Narusheniya morfologii i nanostrukturny membran eritrotsitov pri dlitelnom khraneni eritrotsitarnoi vzvesi (issledovanie pri pomoshchi atomnoi silovoi mikroskopii). [Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension: atomic force microscopy study]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2015; 159 (3): 390-394. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-015-2975-9>. PMID: 26212816. [In Russ.]
7. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell Res.* 2015; 337 (2): 192–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.07.009>. PMID: 26169694
8. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Borshegovskaya P.Y., Bliznjuk U.A., Rysaeva R.M., Gudkova O.E. Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: atomic force microscope research. *J. Crit. Care* 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.02.007>. PMID: 20381299
9. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3–13. PMID: 22741531
10. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. <http://dx.doi.org/10.1038/srep06033>. PMID: 25112597
11. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V. Sposob vyyavleniya povrezhdeniya membran eritrotsitov. Patent RF na izobretenie № 2487356.
12. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V. Sposob vyyavleniya povrezhdeniya membran eritrotsitov. Patent RF na izobretenie № 2487356. [Method of detection of red blood cells membranes damage. RF patent for invention № 2487356]. [In Russ.]
13. Kozlova E.K., Chernyshev A.P., Alekseyeva P.Iu., Bliznjuk U.A., Chernysh A.M., Nazarova M.A. Diagnostika sostoyaniya biologicheskikh membran posle vozdetsviya γ -izlucheniya v mal'kikh dozakh. [The diagnostic of membranes' state after exposure of gammaradiation of small doses]. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioecologiya*. 2005; 45 (6): 653–656. PMID: 16454330. [In Russ.]
14. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavialova A., Kuzovlev A. Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497 (1-2): 88-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
15. Gudkova O.E., Kozlov A.P. Neodnorodnost raspredeleniya elektricheskikh transmembrannykh potentsialov pri defibrillyatsii serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Non-uniformity of the distribution of electrical transmembrane potentials in cardiac defibrillation. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (6): 38-47. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6>. [In Russ.]
16. Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M. Izmerenie uprug-elastichnykh svoystv membran nativnykh eritrotsitov *in vitro*. *Obshchaya Reanimatologiya*. [In vitro measurement of the elastic properties of the native red blood cell membrane. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 39-44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>. [In Russ.]
17. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseyeva S.V. Osobennosti membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh pri mnogoplodnoi beremennosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The specific features of red blood cell membranes in premature neonates due to multiple pregnancy. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 12-24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-12-24>. [In Russ.]

Submitted 01.02.16

**Приглашение к участию в конференции
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»**

**Invitation to Participate in the Conference
«Life Support in Critical States» (in Rus)**

Дорогие коллеги!

Приглашаю Вас принять участие в ежегодной XVIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», которую проводит НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

Анестезиология-реаниматология — это отрасль медицины, которая имеет огромное значение в национальном здравоохранении. Наша конференция является значимым событием в научном мире, объединяющим умы лучших отечественных и зарубежных специалистов для освещения острых вопросов анестезиологии и реаниматологии и нахождения путей решения актуальных проблем в данной отрасли медицины. Число участников Конференции увеличивается с каждым годом. Так, в 2013 году в конференции участвовало 418 человек, в 2014 году — 497, а в 2015 году Конференцию посетили 592 делегата из различных регионов России и зарубежья.

Ведущие ученые, практические врачи, молодые и активные исследователи выступают на Конференции с актуальными докладами и лекциями. Важно отметить, что в составлении программы данного мероприятия мы ориентируемся не столько на должности и звания докладчиков, сколько на проработанность и качество их исследований.

Мы планируем включить XVIII Всероссийскую конференцию с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» в систему Непрерывного Медицинского Образования (НМО), предполагающую непрерывное совершенствование профессиональных знаний, навыков и умений в течение всей профессиональной деятельности. Соответствующие документы будут поданы в Министерство здравоохранения РФ.

Местом проведения 18-й Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» выбран один из ведущих ВУЗов нашей страны — Российская академия народного хозяйства и госслужбы при Президенте РФ. Этот комплекс на проспекте Вернадского максимально приспособлен для проведения крупных научных форумов, имеет развитую инфраструктуру и удобно расположен. Научным организатором конференции является Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского. Организационно-техническими вопросами занимается компания «СТО Конгресс». Известные мировые производители ме-



дицинского оборудования поделится своими последними разработками на выставке при конференции.

Надеюсь на Вашу поддержку и нашу совместную плодотворную работу в рамках Конференции. Уверен, что многолетняя традиция успешного проведения данного мероприятия сохранится на долгие годы и поможет нам совместными усилиями из года в год повышать уровень национального здравоохранения.

До встречи на 18-ой Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»!

**С уважением,
Научный руководитель НИИ
общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Лауреат премии Правительства РФ,
Заслуженный деятель науки РФ,
Заслуженный врач РФ,
Лауреат первой национальной Премии
лучшим врачам России «Призвание»,
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор
Виктор Васильевич Мороз**

**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 ДО-
КЛАДЫ — 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 проектно-му менеджеру, Лилии Обуховой: тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140; e-mail: lobuhova@ctogroup.ru

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

Секционные заседания:

**«ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧ-
НОСТЬ И ИВЛ»**

Модераторы: д. м. н. А. В. Власенко (Москва), проф. А. А. Еременко (Москва)

«ОСТРЫЕ РАССТРОЙСТВА ГЕМОДИНАМИКИ»

Модераторы: д. м. н. Л. А. Кричевский (Москва), проф. А. Г. Яворовский (Москва)

**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В АНЕСТЕ-
ЗИОЛОГО-РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕ-
ЧЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ»**

Модераторы: проф. В. В. Лихванцев (Москва), проф. Е. А. Спиридонова (Москва)

**«НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЭКСТРАКОР-
ПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ. ОСТРЫЕ ОТРАВ-
ЛЕНИЯ»**

Модераторы: д. м. н. С. Е. Хорошилов (Москва), проф. Р. Н. Акалаев (Ташкент, Узбекистан), проф. Г. А. Ливанов (Санкт-Петербург)

«ТРАВМА И КРОВОПОТЕРЯ»

Модераторы: д. м. н. Н. А. Карпун (Москва), д. м. н. Т. В. Смелая (Москва), к. м. н. А. К. Шабанов (Москва)

**«НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОН-**

**НЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СО-
СТОЯНИЯХ»**

Модераторы: проф. Н. В. Белобородова (Москва), д. м. н. А. Н. Кузовлев (Москва)

**«ПРОБЛЕМА ГЕМОСТАЗА В АНЕСТЕЗИОЛО-
ГИИ-РЕАНИМАТОЛОГИИ»**

Модераторы: проф. Е. А. Спиридонова (Москва), проф. Г. М. Галстян (Москва), д. м. н. А. Ю. Буланов (Москва)

Совместные заседания:

**ЗАСЕДАНИЕ «ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ
ШОКА (РОССИЯ)»**

Модераторы: проф. В. М. Писарев (Москва), к. м. н. Ю. В. Лузганов (Москва)

Образовательный курс совместно с Национальным советом по реанимации «АЛГОРИТМЫ ЕВРОПЕЙ-
СКОГО СОВЕТА ПО РЕАНИМАЦИИ (2015 г.)».

Модератор: д. м. н. А. Н. Кузовлев (Москва)

ЛЕКЦИОННЫЙ ЦИКЛ:

И. А. Авдюнина. Жизнеобеспечивающие функции организма: Глотание.

М. Ш. Аврущенко. Постреанимационные поврежде-
ния структуры мозга: динамика, механизмы, законо-
мерности

Н. В. Белобородова. Новые антибиотики для лече-
ния сепсиса.

И. Г. Бобринская. Гемотрансфузия: показания и аль-
тернативы.

А. В. Власенко. Как настраивать респиратор и на что
ориентироваться при лечении ОДН различного генеза?

А. А. Еременко. Современная инфузионно-транс-
фузионная терапия.

Н. А. Карпун. Интенсивное лечение тяжелой соче-
танной травмы.

Л. А. Кричевский. Чреспищеводная эхокардиогра-
фия в анестезиологии-реаниматологии.

А. Н. Кузовлев. Современные подходы к лечению
нозокомиальной пневмонии.

В. В. Лихванцев. Проблема сердечной недостаточ-
ности в некардиальной хирургии: есть ли «свет в конце
тоннеля?»

М. А. Лоскутников. Тромболитическая терапия в
лечении острых нарушений мозгового кровообращения.

А. М. Овечкин. Хронический послеоперационный
болевого синдром как проблема современной хирургии.

С. А. Перепелица. Критические состояния в перина-
тологии.

Т. В. Смелая. Лечить не болезнь, а больного. Генети-
ка в реаниматологии.

Е. А. Спиридонова. Контроль системы гемостаза в
интраоперационном и послеоперационном периодах.

С. В. Свиридов. Оценка белково-энергетической
недостаточности в клинике. Принципы клинического
питания.

С. Е. Хорошилов. Острое почечное повреждение:
концепция, диагностика, лечение.

А. Г. Яворовский. Защита головного и спинного
мозга при операциях на аорте.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ:

Формат тезисов: объем тезисов 1 страница, шрифт Times New Roman, кегль 12, поля: со всех сторон по 2 см. Текст тезисов набирается без отступа слева через 1 интервал, выравнивание «по ширине».

Структура тезисов (см. образец — приложение 3): первая строка — заголовок (прописные буквы без выделения жирным шрифтом), после которого с новой строки указываются фамилии и инициалы авторов. На следующей строке следует указать название учреждения (без указания кафедры или отдела) с указанием города, в котором оно находится. Если авторы работают в разных учреждениях, это должно быть отмечено цифрами (1, 2 и т.д.) после фамилии соответствующего автора. Перед текстом тезисов делается промежуток не менее чем в 1 строку.

Символы и сокращения необходимо расшифровывать при первом их использовании. Допускается размещение в тексте одной таблицы. Сокращения, используемые при составлении таблиц, выносятся в примечание после таблицы.

РИСУНКИ, ДИАГРАММЫ И ФОТОГРАФИИ В ТЕКСТЕ НЕ ДОПУСКАЮТСЯ.

Разделы тезисов (см. образец — приложение 3): цель исследования, материал и методы, результаты, заключение (выводы). Наименования разделов выделяются жирным шрифтом, набираются без отступа слева.

Отправка тезисов: Файл (*.doc, *.docx), содержащий тезисы, называется фамилией первого автора без инициалов по-русски. Если от одного автора подаются несколько тезисов, они нумеруются цифрой, например, Иванов1, Иванов2 и т. д.

Организационный комитет оставляет за собой право отклонять тезисы, которые не соответствуют научным критериям и требованиям оформления.

Образец оформления тезисов

**ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК
ПРИ ТРУДНОЙ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ**

Иванов И. И., Еремеева О. А.

Красноярский краевой онкологический диспансер
им. А. И. Крыжановского, Красноярск

Цель исследования: проанализировать ...

Материал и методы: обследовали ...

Результаты: ...

Заключение: ...

О конференции «Проблема Инфекции при Критических Состояниях»

On the Conference «The Problem of Infections in Critical States» (in Rus)

XII Всероссийская ежегодная конференция с международным участием «Проблема Инфекции при Критических Состояниях» (Проблема ИКС) состоялась в 1–2 июня 2016 г. в здании НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (НИИОР) в Москве.

Тема конференции. Основной темой конференции Проблема ИКС в 2016 году был выбран СЕПСИС, так как сейчас в международном медицинском сообществе наступил очередной этап переосмысления и терминологического пересмотра определения, классификации и ряда критериев сепсиса.

Участники конференции. В конференции приняли участие более 250 врачей разных специальностей, научных сотрудников, ученых, аспирантов и ординаторов из Москвы — 70%, Московской области (Балашиха, Реутов, Одинцово и др.) — 8%, Санкт-Петербурга и других городов России (Орла, Воронежа, Самары, Екатеринбурга, Перми, Калининграда) — 18%, республики Башкортостан, а также Одессы (Украина), Самарканда, Ташкента (Узбекистан) (фото 1). На симпозиумах и докладах традиционно преобладали анестезиологи-реаниматологи (60%), хирурги (18%), педиатры и неонатологи (18%), в Мастер-классе особенно активно участвовали специалисты в области клинической микробиологии, лабораторной диагностики, клинической фармакологии, патологической физиологии и других.

Содержание конференции. Работа конференции началась с интерактивного симпозиума «СЕПСИС». В докладе д. м. н., профессора, зав. лабораторией метаболизма критических состояний НИИОР Н. В. Белобородовой «Сепсис 2016 — эволюция взглядов» показан патоморфоз этого состояния, (фото 2). Показано, как эволюция научных знаний о природе и человеке, прогресс медицины и реаниматологии сопровождаются ростом актуальности сепсиса для больных, находящихся в реанимационных отделениях. Очерчены нерешенные вопросы и «загадки» сепсиса, представлены новые результаты собственных исследований роли ароматических микробных метаболитов, четко обозначены перспективные направления научного поиска. В докладе д. м. н., зав. лабораторией клинической патофизиологии критических состояний НИИОР А. Н. Кузовлева «Сепсис-3: новые международные критерии» (фото 2) были представлены рекомендации по диагностике сепсиса, принятые международным сообществом и впервые опубликованные в феврале 2016 года. Докладчиком дан критический анализ некоторых положений и терминов, но отмечено, что разнообразие мнений и трактовок в определении сепсиса не должны препятствовать взаимопониманию в оценке частоты и тяжести сепсиса на международном пространстве. А это достигается лишь при условии, когда специалисты-

реаниматологи в разных странах руководствуются в своей работе общепринятыми критериями. А. Н. Кузовлев призвал аудиторию активно следить за результатами применения новых подходов в диагностике сепсиса. В своем докладе А. Н. Кузовлев также отметил, что ряд зарубежных авторов предлагают вариант укороченной и быстрой шкалы qSOFA, однако практическая значимость qSOFA пока мало изучена. Следующий докладчик к. м. н. И. А. Курмуков представил клинический опыт применения шкалы qSOFA в отделении реаниматологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

В рамках интерактивного симпозиума «Антимикробная терапия» представлены доклады, посвященные поиску эффективных мер борьбы с нозокомиальными инфекциями. Наряду с результатами международных и собственных исследований демонстрировались отдельные клинические случаи, в том числе — по вопросам лечения инвазивных микозов. Особое внимание в обсуждении было уделено положительному опыту внедрения стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) в НМХЦ им. Н. И. Пирогова (зав. реанимационным отделением, к. м. н. В. Г. Гусаров), и принципиально новым антибиотикам, которые уже в 2016–2017 гг. имеют перспективу пополнить арсенал клинических антимикробных препаратов в реанимационных отделениях (профессор Н. В. Белобородова).

По проблеме инфекции в неонатологии участникам конференции были представлены следующие доклады: «Мониторинг инфекции у новорожденных в ОРИЛ» (С. А. Перепелица); «Некротический энтероколит у недоношенных: проблемы и достижения» (О. Г. Мокрушина), «Проблема инфекции в неонатальной нефрологии» (О. Л. Чугунова)

В Программе конференции впервые был организован симпозиум «Инфекция и ЦНС», где особое внимание было отведено органной дисфункции мозга и нарушениям ментального статуса у больных с сепсисом. С докладом «Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (SAE) — краткий обзор проблемы» выступила И. В. Острова. Наряду с международными данными в докладе представлена информация о первых результатах экспериментальных и поисковых клинических исследований, которые проводятся в НИИОР в изучении механизмов SAE. В докладе А. А. Холина об эпилептической энцефалопатии инфекционного генеза даны конкретные алгоритмы диагностики и лечения. В рекомендациях по оптимальному выбору противосудорожного препарата дана информация о вальпроевой кислоте (конвулекс). Данные о диагностической роли прокальцитонина при тяжелой сочетанной травме были представлены О. А. Гребенчиковым. Оживленную дискуссию вызвал доклад



Фото 1. Приветственное обращение д. м. н., профессора, заведующего кафедрой анестезиологии-реаниматологии ИУВ НМЦХ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ М. Н. Замятина к гостям и участникам конференции «Проблема ИКС».



Фото 2. Выступление докладчиков д. м. н., профессора Н. В. Белобородовой и д. м. н. А. Н. Кузовлева.

профессора Ю. Я. Венгерова по крайне актуальному вопросу «Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях», в ходе обсуждения которого участники конференции получили исчерпывающие ответы на интересующие их вопросы. Аудитория врачей-реаниматологов с большим интересом встретила результаты исследования, инициированного и проведенного медсестрами в НМЦХ им. Н. И. Пирогова. С докладом «Борьба с катетер-ассоциированными инфекциями: роль медсестры» выступила А. И. Пивкина.

На конференции решались также практические вопросы в формате Мастер-класса, который служит площадкой для живого диалога клиницистов и специалистов по лабораторной диагностике. На нем обсуждались практические вопросы лабораторного мониторинга инфекционного процесса у хирургических и реанимационных больных, вопросы оптимизация и организация лабораторной диагностики; проводилось сравнение диагностической значимости современных биомаркеров, в том числе — с разбором конкретных клинических наблюдений. Демонстрировалось соответствующее лабораторное оборудование (фото 3а).

Бессменный ведущий мастер-классов в рамках конференции в течение всех 12 лет, к. б. н., Е. А. Черневская (НИИОР) продемонстрировала практическую значимость алгоритма антимикробной терапии, разработан-

ного в НИИОР и изданного в виде Методических рекомендаций, основанного на мониторинге биомаркера прокальцитонина, а также возможности дополнительного определения белка S100B и уровней ДНК проблемных возбудителей (фото 3б).

В ярком выступлении ведущего специалиста в области лабораторной диагностики М. Г. Вершининой (ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ), были подняты наиболее актуальные вопросы организации современной лабораторной службы, выбор оптимальных методик для построения диагностических алгоритмов в многопрофильных стационарах. Особое внимание было уделено молекулярным методам диагностики как самым перспективным и востребованным на сегодняшний день. На опыте многолетней работы продемонстрированы преимущества количественного теста на прокальцитонин для управления антимикробной терапией у септических больных. В продолжение темы был представлен доклад В. А. Романовой (ДИКБ №6) с клиническими случаями, иллюстрирующими использование ряда биомаркеров инфекции у недоношенных детей как пациентов самого высокого риска по инфекции. Хотелось бы отметить выступления анестезиологов-реаниматологов О. А. Гребенчикова (НИИОР) и А. Ф. Лопатина (ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского), содержащие ценные рекомендации по клинической ин-

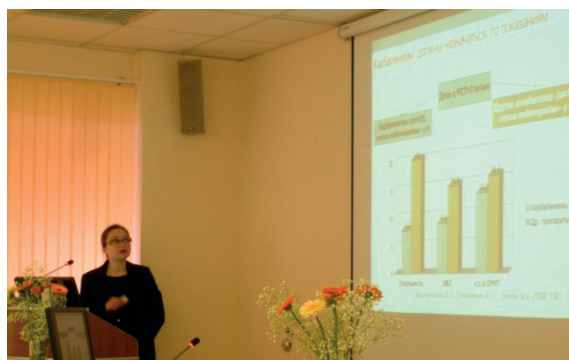


Фото 3. Выставка современного оборудования для лабораторного мониторинга состояния тяжелых больных (а); выступление с докладом к. б. н. Е. А. Черневской (б).

терпретации таких показателей крови, как лактат, электролиты, КОС и др. в рутинной практике врача-анестезиолога. Опытom также делились И. Б. Дмитриева (ДГКБ №13 им Н. Ф. Филатова), А. В. Риффель (Siemens).

Дневник конференции. На торжественном открытии Конференции участники приветствовали член-корреспондент РАН, научный руководитель НИИОР доктор медицинских наук, профессор В. В. Мороз, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии ИУВ НМЦХ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ М. Н. Замятин, от имени и по поручению президента Национальной медицинской палаты Л. М. Рошаля — ученый секретарь Московского НИИ НДХиТ Э. А. Сологуб (Фото 1).

Результаты конференции. В соответствии с Программой в 1-й день работы конференции было проведено 6 симпозиумов, заслушено и обсуждено 27 докладов по разным проблемам инфекции.

Результаты интерактивных опросов участников конференции в ходе симпозиумов и обсуждения докладов показали, что:

1) Международную шкалу SOFA в своей практической работе используют всего 40%, в то же время было достигнуто взаимопонимание с аудиторией в вопросе о необходимости пользоваться международными шкалами, особенно SOFA, которая отражает степень органических дисфункций и позволяет объективно оценить динамику состояния больного, проста в расчете (см. <http://criticare.chat.ru/s-003.html>).

2) 60% врачей справедливо считают, что сегодня наиболее эффективной мерой сдерживания роста антибиотикорезистентности госпитальных возбудителей является ограничение применения антибиотиков. Однако до сих пор более 40% врачей для оценки эффективности назначенным накануне антибиотикам ориентируются

преимущественно на показатель снижения температуры тела больного, еще 20% отдают предпочтение динамике лейкоцитоза. Тест на прокальцитонин (РСТ) целенаправленно с этой целью используют всего лишь 7% врачей, в то время как только динамика РСТ в течение 18–24 часов лечения дает объективный ответ на вопрос о необходимости назначения/смены антибиотика и о правильности выбора антимикробного препарата.

3) По частоте органических дисфункций 60% врачей назвали наиболее частым органом-мишенью почки, затем — легкие (25%), а ЦНС — всего 8%. В то же время, масштабные зарубежные исследования показали, что мозг при сепсисе повреждается наиболее часто, однако у больных в критическом состоянии это не всегда регистрируется в истории болезни и не лечится целенаправленно.

Более 100 работ (статей и тезисов), присланных в Оргкомитет конференции, включены в Сборник материалов конференции, который зарегистрирован в Российской книжной палате, имеет собственный номер ISBN 978-5-9906781-0-1, благодаря чему опубликованные материалы будут доступны в центральных библиотеках широкому кругу врачей для прочтения и цитирования.

Заключение. Информация о конференции традиционно размещается на информационной платформе Русского медицинского сервера, благодаря чему доступна широкому кругу врачей, а также на сайте НИИОР www.niioramn.ru. Организаторы с благодарностью примут предложения и инициативы для будущих конференций по проблеме ИКС, присланные читателями на почту оргкомитета problema-x@yandex.ru.

Подготовлено по материалам, предоставленным профессором Н. В. Белобородовой

О научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии»

On the Scientific-and-Practical Conference «Problems and Prospects of Anesthesiology and Critical Care Medicine and Clinical Toxicology» (in Rus)

Организаторы научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии»: Ассоциация Анестезиологов-Реаниматологов Узбекистана, кафедры анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и интенсивной терапии Ташкентского института усовершенствования врачей, Бухарский государственный медицинский институт. Конференция проходила 28–29 апреля 2016 года в древнейшем городе Средней Азии — Бухаре в Конгресс-центре гостиницы «Гранд Бухара».

Цель конференции: совершенствование и определение перспектив развития службы анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии, а также освещение основных актуальных проблем в данной области и поиск их оптимальных решений.

Участники конференции. В работе конференции приняли участие около 500 делегатов из 6 стран: Республики Узбекистан, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, России, Украины и Германии. Среди участников были как ведущие специалисты, так и молодые ученые научно-исследовательских институтов, представители профессорско-преподавательского состава высших медицинских образовательных учреждений, специалисты из пофилльных лечебно-профилактических учреждений.

Содержание конференции. На Пленарных заседаниях были заслушаны доклады: профессора Д. М. Сабирова по истории создания, развития и роли кафедры анестезиологии и реаниматологии ТашИУВ в последипломной подготовке кадров в Республике Узбекистан;

профессора В. В. Мороза (Россия) «Раннее прогнозирование развития инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой травмой, кровопотерей и гипоксией»; А. У. Рахимова, Б. К. Холбекова «Значение электронного обучения в организации модульной системы образования»; Назыровой Л. А. «Роль региональных центров СЕЕА в структуре непрерывного образования анестезиологов Узбекистана»; Сатвалдиевой Э. А. «Состояние службы детской анестезиологии-реаниматологии в регионах».

На секционных заседаниях были представлены и обсуждены научные сообщения и доклады по актуальным темам, в частности: «Выявление белково-энергетической недостаточности у пациентов в клинике» (В. С. Свиридов, Россия), «Методы и тактика антикоагуляции при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (М. А. Чарная, А. В. Гончарова, В. Г. Гладышева и др., Россия), «Раннее применение сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в лечении септического шока» (А. М. Фомин, А. А. Зацепина, Россия), «Современные аспекты в обеспечении качественного процесса проведения различных видов хирургических вмешательств» (David Wibe, Германия; Ю. С. Вахпиев, А. Д. Шарипов, Узбекистан), «Технология экстракорпоральной мембранной оксигенации в интенсивной терапии ОДН (А. Ш. Жумадилов, С. Л. Ералина, Казахстан), «Анестезиологическое обеспечение эндоскопических операций удаления грыжи диска» (Д. У. Мамыров, Казахстан), «Церебральный оксиметр (аппарат INVOS) в составе нейромониторинга в практике врача ОАРИТ» (В. К. Исроилова, Г. К. Айткожин и др., Казахстан),



Фото 1. Приветствие участников на открытии конференции.

Примечание. Выступление Председателя Ассоциации Анестезиологов-Реаниматологов Узбекистана проф. Д. М. Сабирова (а) и Заслуженного деятеля науки России, директора НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, профессора В. В. Мороза, Россия, Москва (б). В Президиуме (а, слева направо): И. У. Абдулхаков — первый зам. управления здравоохранения Бухарской области, Т. А. Аскарров — ректор Бухарского медицинского института, З. Н. Туева — зам. хокима Бухарской области.



Фото 2. Призеры конкурса молодых ученых.



Фото 3. В кулуарах конференции и на медицинской выставке.

«Гемодинамическая поддержка при сепсисе» (С. Л. Ералина, Е. А. Исмаилов, Р. Абдурасулов и др., Казахстан), «Новые технологии в эфферентной терапии в комплексном лечении деструктивного панкреатита» (Е. Л. Исмаилов, Казахстан), «Альбуминовый диализ при лечении острой и хронической печеночной недостаточности» (Е. Л. Исмаилов, Казахстан), «Доказательные подходы к лечению острой церебральной недостаточности» (Ю. Ю. Кобеляцкий, Украина).

Впервые в программу форума вошли доклады, посвященные вопросам судебной токсикологии, таким как: «Судебно-химическое исследование синтетических наркотиков (спайсов) в биологических жидкостях (М. М. Ибрагимова, С. К. Имьянов, М. Нурматова и др.), «Анализ эффективности применения мембранного плазмозереза при лечении острых отравлений ботулизмом» (Ш. М. Атаханов, Н. М. Ходжиматов, Б. А. Газизов), «Эффективность реамберина при экзотоксическом шоке на догоспитальном этапе» (Е. Ю. Михеев, С. В. Мищенко, Ю. П. Орлов, Россия), а также другим.

В рамках конференции состоялся традиционный конкурс молодых ученых, в котором молодые специалисты из лечебно-профилактических учреждений Республики Узбекистан, Республики Казахстан Российской Федерации представили доклады по вопросам технологии регионарной анестезии, анестезии в хирургии сонных артерий, нейропротекции когнитивных нарушений,

особенностей респираторной поддержки, периоперационного мониторинга в кардиохирургии, периоперационной инфузионной терапии и другим.

Ведущие специалисты из Республики Узбекистан, Республики Казахстан и России провели «Мастер-классы» по 5-и темам: «Мониторинг критических состояний», «Лечение болевого синдрома», «Респираторная поддержка», «Нозокомиальные инфекции и антибиотикорезистентность», «Нутритивная поддержка». Проведение «Мастер-классов» включало, в том числе, лекции профессора Э. А. Сатвалдиевой «Оптимизация методов послеоперационной аналгезии», «Проблема антибиотикорезистентности нозокомиальных инфекций у детей реанимационного профиля» и профессора С. В. Свиридова (Россия) «Клиническое питание пациентов в ОРИТ: Кому? Когда? Сколько?».

Во время конференции прошла выставка профессиональной литературы, медицинского оборудования, расходного материала и медикаментов, в которой принимали участие представители фирм Германии, Италии, Индии, Узбекистана, России, Украины и других стран.

Дневник конференции. Научный форум открыл ректор Ташкентского института усовершенствования врачей, Председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Узбекистана, заслуженный врач Республики Узбекистан, доктор медицинских наук, профессор Д. М. Сабиров (фото 1а). С приветственным словом

вступили первый заместитель областного управления здравоохранения Абдулхаков Ихтиер Умарович, заместитель хокима Бухарской области Туева Зулфия Низомовна, а также зарубежные участники конференции: Заслуженный деятель науки России, директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, профессор Мороз Виктор Васильевич (Россия, Москва) (фото 16), заведующая кафедрой анестезиологии Медицинского факультета Казахского Государственного Университета им. С. Д. Асфендиярова, доктор медицинских наук Исраилова Венера Карыпбековна (Алматы, Казахстан).

Призовые места на конкурсе молодых ученых заняли: М. М. Норбеков (ТашИУВ) — 1 место, В. Н. Ли (РСЦХ им. акад. В. Вахидова) — 2 место, Ф. Р. Нишанов (ТМА) — 3 место (фото 2). Поощрительные призы получили участники Е. Д. Мамыров (Республика Казахстан) и И. Каледина (Россия).

С заключительным словом об итогах проведенной конференции выступил Председатель Ассоциации Анестезиологов-реаниматологов Узбекистана, профессор Д. М. Сабилов.

Результаты конференции. За 2 дня конференции докладчики представили 101 доклад, что составило более 98% всех заявленных научных докладов. В рамках конкурса молодых ученых было заслушано 14 докладов. В сборнике материалов конференции опубликовано 2 статьи и 341 тезис по основным разделам. Участники приобрели профессиональную литературу, познакомились с новыми достижениями в области медицинского оборудо-

дования, расходного материала и медикаментов (фото 3). Приняты рекомендации по вопросам: 1) организации службы анестезиологии-реаниматологии; 2) подготовки и переподготовки кадров; 3) развития экстренной медицины и медицины катастроф; 4) анестезиологии и реанимации в педиатрии, акушерстве и гинекологии; 5) клинической и судебной токсикологии; 6) новых технологий (текст рекомендаций на русском языке можно получить по запросу в редакцию журнала «Общая реаниматология»: journal_or@mail.ru).

Заключение. Надеемся, что конференция будет способствовать дальнейшему укреплению научных контактов и объединению усилий ученых и клиницистов в решении актуальных проблем современной анестезиологии — реаниматологии.

Благодарность. Оргкомитет выражает глубокую благодарность сотрудникам НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, лично директору, Заслуженному деятелю науки России, профессору В. В. Морозу, а также профессорам В. С. Свиридову, Ю. П. Орлову и А. М. Фомину за активное участие в конференции, значительно повысившее значимость и уровень научного форума.

**Подготовлено по материалам,
предоставленным Председателем Ассоциации
А и Р Узбекистана, д.м.н.,
профессором Д. М. Сабировым
и зам. председателя Ассоциации А и Р Узбекистана
д.м.н., профессором Э. А. Сатвалдиевой**

Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Правовые аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

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

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

— Рукописи публикуются бесплатно.

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

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

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

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

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

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Гарантии Автора

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

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

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

Гарантии редакции

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

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

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

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Сроки продвижения рукописи

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

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

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

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

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

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

1) титульный лист;

2) резюме и ключевые слова;

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

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

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

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

Форма сопроводительного письма к материалу для публикации

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

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

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

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

Подпись руководителя учреждения.

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

Адрес отправки материалов для публикации рукописи

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

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

Требования к печати

Печать

Односторонняя, ориентация книжная, выравнивание по ширине

Бумага

Белая, формат А4

Шрифт

Times New Roman 12-го размера черного цвета

Интервалы и отступы

Межстрочный интервал 1,5; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки 1, 25 см

Поля

2,5 см со всех сторон

Нумерация страниц

В правом нижнем углу

Формат файлов

Текст, таблицы, подписи к иллюстрациям — Word;

Графики, диаграммы — Excel;

Рисунки и фотографии — jpeg высокого разрешения

Разрешение при сканировании

Рисунки и другие изображения с использованием линий — 1200 dpi;

Фотография, радиография — не менее 300 dpi;

Фотография, радиография с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения

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

Формулы

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

Названия

При упоминании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

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

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

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

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

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

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

Виды и объем рукописи

Обзорная статья

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

Заказанная статья

По договоренности.

Оригинальная статья

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

Краткая статья

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

Дискуссионная статья (включает сформулированные для обсуждения вопросы)

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

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

Резюме (часть статьи)

Не более 250 слов.

Письмо в редакцию

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

Структура статей:

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

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

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 качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных.

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

Например:

Рис. 1.

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

Иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки)

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

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

Название таблиц и иллюстраций, а также примечания к ним оформляются в англо-русском варианте. 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	37	0.004
	[28–45]	[24–35]	[29–48]	
Ventilation time (h)	5±2	5.5±2	6±3	0.79
Inotropic support, n (%)	6 (19)	4 (13)	4 (12)	0.74

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.

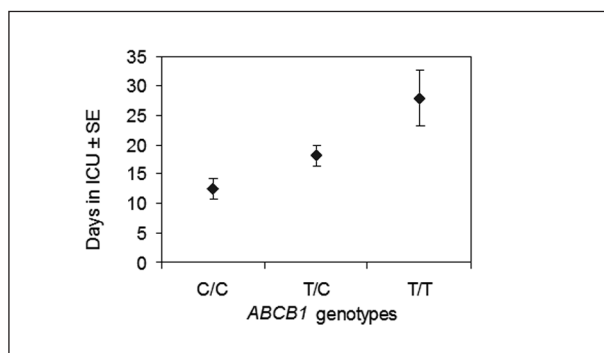


Рис. 1. Генотипы гена ABCB1, ассоциированные с длительностью пребывания в ОРИТ.

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.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ Б. БРАУН

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ
ДЛЯ ЛЮБОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ



Парентеральное питание

- ▶ Системы «3-в-одном» и «2-в-1» — индивидуальный выбор вида и дозы жировой эмульсии
- ▶ Жировые эмульсии Липофундин МСТ/ЛСТ, Липоплюс 20
- ▶ Стандартные и специализированные растворы аминокислот
- ▶ Инфузионные насосы и расходные материалы

Энтеральное питание

- ▶ Широкий ассортимент готовых к применению стандартных и метаболически ориентированных жидких смесей для зондового и дополнительного питания
- ▶ Системы для введения
- ▶ Полиуретановые зонды длительного стояния



ООО «Б. Браун Медикал» | www.bbbraun.ru

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: office.spb.ru@bbbraun.com, тел.: +7 (812) 320-40-04, факс: +7 (812) 320-50-71
117246, Москва, Научный проезд, д. 17, оф. 10-30, тел.: +7 (495) 777-12-72

www.vk.com/bbraunrussia www.fb.com/bbraunrussia

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. РЕАМБЕРИН®



РЕАМБЕРИН®

15 ЛЕТ НА РЫНКЕ. ПРИМЕНЯЕТСЯ В 15 СТРАНАХ.



Форма выпуска:

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

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



Интеллект на защите
здоровья

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

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

