



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

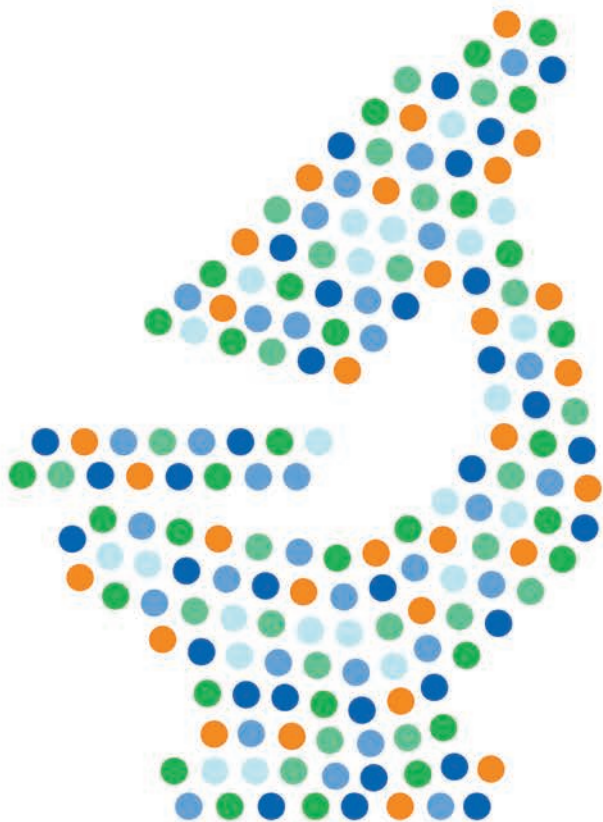
Том 12

Volume 12

№ 5

Москва
Moscow





2016



НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»

www.polysan.ru



 Циклоферон
 Реамберин
 Цитофлавин
 Ремаксол

- Разработка оригинальных лекарственных препаратов
- Премии Правительства РФ в области науки и техники
- Современное высокотехнологичное производство в соответствии с международными стандартами GMP
- Собственное производство субстанций
- География применения препаратов: РФ, СНГ, страны Юго-Восточной Азии и Латинской Америки.
- Более 20 лет на рынке



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А. ТЕЛЕФОН: 8 (812) 710 8225, WWW.POLYSAN.RU

РЕКЛАМА

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
университета им. И. М. Сеченова*

О. А. ДОЛИНА,

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

А. А. ЗВЯГИН,

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

В. Л. ЗЕЛЬМАН,

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

Н. А. КАРПУН,

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

И. А. КОЗЛОВ,

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

А. Н. КОРНИЕНКО,

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

П. КОХАНЕК,

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

Ф. Д. ЛАМБ,

*профессор, зав. кафедрой анестезиологии,
Медицинская школа Keck, США*

В. В. ЛИХВАНЦЕВ,

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

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF

V. V. MOROZ,

*MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Honored Scientist of Russia, 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. KOCHANEK,

*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)

E. A. LUZHNIKOV,
MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, Head, Research Section
for the treatment of acute poisoning, N. V. Sklifosofsky Moscow
Research Institute of Emergency Medicine, Chief toxicologist,
Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia)

Yu. V. MARCHENKOV,
MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit,
S. P. Botkin Moscow City Hospital
(Moscow, Russia)

Yu. V. NIKIFOROV,
MD, PhD, DSc, Professor Head of clinical department
V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General
Reanimatology (Moscow, Russia)

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

G. V. PORYADIN,
MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Head, Department of Pathological Physiology,
N. I. Pirogov's Russian National Research Medical
University (Moscow, Russia)

V. I. RESHETNYAK,
MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, V. A. Negovsky
Scientific Research Institute of General Reanimatology
(Moscow, Russia)

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

G. A. SOFRONOV,
MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS,
Director Research 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» ТаШИУВ,
Главный анестезиолог реаниматолог министерства
здравоохранения Республики Узбекистан,
Председатель Ассоциации анестезиологов
и реаниматологов Республики Узбекистан

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yu. S. POLUSHIN,
MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Department of Anesthesiology and Reanimatology,
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
(St. Petersburg, Russia)

D. M. SABIROV,
DSc, Professor, Rector of Tashkent Institute
of Postgraduate Medical Education (TIPME),
Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care TIPME,
Chief of Anesthesiology and Intensive Care of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan,
Chairman of the Association Anesthesiologists
and Intensive Care of the Republic of Uzbekistan

Д. В. САДЧИКОВ,
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
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
Вертка 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)
RSCI на платформе Web of Science
Index Copernicus International PLC,
Каталог периодических изданий Ульрих,
Реферативный журнал ВИНТИ (ВИНИТИ 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 экспертами Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участников 5-ой Международной научно-практической конференции "Научное издание международного уровня - 2016: решение проблем издательской этики, рецензирования и подготовки публикаций" (17-20 мая 2016 г., РАНХиГС, г. Москва)

 17-20 мая 2016 г

 РАНХиГС
Россия, г. Москва


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




А.Ю. Гаспаров
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

📍 RANEPА
Moscow, Russia

C. K. Holland

Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair



Olga V. Kirillova

Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<p><i>Голубев А. М., Мороз В. В., Козлова Е. К., Сергунова В. А., Гудкова О. Е., Голубев М. А., Калининченко В. Н., Черныш А. М.</i> Наноструктура интимы аорты человека при развитии атеросклероза (поисково-экспериментальное исследование) <i>Бондарь Т. П., Муратова А. Ю., Мельченко Е. А.</i> Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при беременности и родах <i>Савилов П. Н., Алейникова Т. Л.</i> Кинетика мочевины в организме после резекции печени в эксперименте</p>	<p>8 8 16 23</p>
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<p><i>Golubev A. M., Moroz V. V., Kozlova E. K., Srgunova V. A., Gudkova O. E., Golubev M. A., Kalinichenko V. N., Chernysh A. M.</i> Nanostructure of Human Aortic Intima in Atherosclerosis (A Pilot Study) <i>Bondar T. P., Muratova A. Yu., Melchenko E. A.</i> Spontaneous and Induced Platelet Aggregation During Pregnancy and Labor <i>Savilov P. N., Aleinikova T. L.</i> The Kinetics of Urea in the Body after Liver Resection in the Experiment</p>	
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	
<p><i>Александрович Ю. С., Паршин Е. В., Пшениснов К. В., Блинов С. А.</i> Кислородный статус при критических состояниях новорожденных</p>	<p>32</p>
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	
<p><i>Alexandrovich Y. S., Parshin E. V., Pshenishnov K. V., Blinov S. A.</i> Oxygenation Status in Critically Ill Newborns</p>	
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА	
<p><i>Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Дерюгина А. В., Соловьева О. Д., Зайцев Р. Р., Военнов О. В., Мошнина Е. В., Шумилова А. В.</i> Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме</p>	<p>42</p>
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА	
<p><i>Boyarinov G. A., Boyarinoва L. V., Deryugina A. V., Solov'eva O. D., Zaytsev R. R., Voyennov O. V., Moshnina E. V., Shumilova A. V.</i> Role of Secondary Brain Damage Factors in Activation of Vascular-Platelet Hemostasis in Traumatic Brain Injury</p>	
ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИИ	
<p><i>Качур С. В., Долгих В. Т., Корпачева О. В., Леонов О. В.</i> Применение мультимодальной анестезии при хирургических вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких</p>	<p>52</p>
ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИИ	
<p><i>Kachur S. V., Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Leonov O. V.</i> Application of Multimodal Anesthesia in Surgical Interventions for Lung Cancer</p>	
ОБЗОРЫ	
<p><i>Мороз В. В., Рыжков И. А.</i> Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, часть 2)</p>	<p>65</p>
ОБЗОРЫ	
<p><i>Moroz V. V., Ryzhkov I. A.</i> Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II)</p>	
ЮБИЛЕИ	
<p>Профессору В. Г. Василькову 75 лет Профессору Г. А. Бояринову 70 лет</p>	<p>95 97</p>
ЮБИЛЕИ	
<p>Professor V. G. Vasilkov is 75 (in Rus) Professor G. F. Boyarinov is 70 (in Rus)</p>	
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	
<p>99</p>	<p>INSTRUCTIONS FOR THE AUTHOR</p>

НАНОСТРУКТУРА ИНТИМЫ АОРТЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА (поисково-экспериментальное исследование)

А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹, Е. К. Козлова^{1,2}, В. А. Сергунова¹, О. Е. Гудкова¹,
М. А. Голубев³, В. Н. Калиниченко⁴, А. М. Черныш^{1,2}

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, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ ООО «Корпорация «Медицинские электронные данные»,
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

⁴ НИИ органических полупродуктов и красителей,
Россия, 123001, г. Москва, ул. Б. Садовая, дом 1, к. 4

Nanostructure of Human Aortic Intima in Atherosclerosis (A Pilot Study)

A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹, E. K. Kozlova^{1,2}, V. A. Sergunova¹, O. E. Gudkova¹,
M. A. Golubev³, V. N. Kalinichenko⁴, A. M. Chernysh^{1,2}

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

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

³ Corporation «Medical electronic data», Ltd.,
4, Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

⁴ Research Institute of Organic Intermediates and Dyes,
1, B. Sadovaya Str., Build. 4, Moscow 123001, Russia

Цель работы — провести анализ наноструктуры интимы аорты человека при атеросклерозе и показать возможное действие препарата «ниодекс» на атеросклеротические бляшки.

Материал и методы: Образцы интимы аорты получали из участков с признаками атеросклеротических изменений на различных этапах их формирования. Фрагменты аорт инкубировали в растворе, содержащем циклодекстрины. В работе использовали раствор препарата НИОДЕКС — пропиленгликолевый эфир бета-циклодекстрина. На предметных стеклах с полилизинном формировали слой интимы аорты. Образцы помещали в рабочую зону атомного силового микроскопа «Интегра Прима» (NT-MDT, РФ) и сканировали поверхности исследуемых образцов. Число точек сканирования — 512, поля сканирования: 100×100 мкм, 2000×2000 нм.

Результаты. Проведена классификация объектов наноповрежденности, выделены характерные фрагменты: кратеры, хребты, трабекулярные нити, даны количественные оценки их размеров. Выделено 27 фрагментов, которые идентифицировались как растущие холестеринные бляшки. Из них в области хребтов выделены 16 фрагментов с размерами 900–1200 нм, а в области кратеров — 11 (600–1050 нм). Действие препарата «ниодекс» вызывало деструкцию липидных пятен и сглаживание поверхности интимы. Из 27 идентифицированных объектов больше половины — 15 уменьшили свой размер на 30% и более (в среднем до 340–400 нм). У 7 фрагментов снижение составило (10–15)%, у остальных 5 фрагментов снижение высоты образования было менее 10%.

Заключение. Предварительные результаты позволяют предположить, что воздействие препарата «ниодекс» на интиму аорты ведет к замедлению и снижению интенсивности процессов формирования атеросклеротических бляшек на фрагментах интимы.

Ключевые слова: интима аорты человека; атеросклеротические бляшки; ниодекс; наноструктура; атомная силовая микроскопия

Адрес для корреспонденции:

Аркадий Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Arkady Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Objective: to analyze the nanostructure of human aortic intima in atherosclerosis and demonstrate the potential effect of Niodex on cholesterol plaques.

Materials and methods. Samples of intima were taken from those parts of aorta, where different stages of atherosclerotic changes were obvious. Aortic samples were incubated in a solution containing cyclodextrins. A solution of NIODEX, a propylene glycol ester of beta-cyclodextrin, was used in the study. A layer of aortic intima was formed on the glass slide surface with polylysine. The samples were placed into the working area of an atomic-force microscope (Integra Prima, NT-MDT, Russian Federation), and their surfaces were scanned. The number of imaging points was 512; and the imaging regions were as follows: 100×100 μm, 2000×2000 nm.

Results. Classification of nanosurface objects was performed and typical fragments (craters, ridges, and trabecular fibers) were identified, and quantitative assessment of their sizes was carried out. 27 fragments were identified as growing cholesterol plaques. 16 of them measuring 900–1200 nm were identified near ridges, and 11 near craters (600–1050 nm). Niodex caused destruction of lipid spots and smoothing of the intima surface. More than a half of the 27 identified objects (15) demonstrated a 30% and more decrease in size (median 340–400 nm). A 10–15% decrease was registered in 7 fragments; in the remaining 5 fragments, the decrease in the lesion size was less than 10%.

Conclusion. Raw data permit to suppose that the effect of Niodex on the aortic intima results in deceleration and decreased intensity of atherosclerotic plaque growth on the intima fragments.

Key words: human aortic intima; atherosclerotic plaques; nanostructure; atomic-force microscopy

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-8-15

Введение

Ключевая роль в патогенезе атеросклероза отводится повреждению эндотелиальных клеток, в частности, гликокаликсу [1]. Известно, что атеросклероз аорты развивается в несколько стадий. Вначале это образование липидного пятна. На таких участках образуются комплексы соединений, состоящие из липидов (преимущественно холестерина), белков и происходит их отложение в интима. Затем это разрастание в участках жировых отложений молодой соединительной ткани. Постепенно идет формирование атеросклеротической бляшки, состоящей из жиров и соединительнотканых волокон.

В последние годы осуществляется активный поиск фармакологических препаратов, предупреждающих развитие атеросклероза. В опытах *in vitro* показано, что циклодекстрины способны растворять липиды фибробластов. Большая часть холестерина удаляется из клеток в первые 1–2 часа инкубации [2]. При пероральном введении циклодекстрина у мышей отмечалось снижение в плазме крови холестерина и сложных эфиров холестерина на 14–20%, снижалось содержание проатерогенных липопротеидов [3]. Введение мышам циклодекстрина уменьшало размер атеросклеротических бляшек. За счет активации макрофагов из атеросклеротических бляшек активируется отток холестерина [4]. Показано, что циклодекстрины потенцируют антиатеросклеротическую активность рапамицина в результате селективного ингибирования mTORC1 [4].

В настоящее время разработан антиатерогенный препарат нового поколения на основе циклодекстринов — «ниодекс». Исследования свидетельствуют о его способности снижать содержание коллагена и полисахаридов в атеросклеротических

Introduction

Endothelial cell damage (in particular, glycocalyx) plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis [1]. The course of aortic atherosclerosis includes several stages. First, a lipid spot appears. Compound complexes consisting of lipids (mainly, cholesterol) and proteins are formed at such sites, and their deposit in intima takes place. Then young connective tissue grows at lipid deposits. An atherosclerotic plaque consisting of lipids and connective tissue is gradually formed.

Researchers have been actively searching for pharmaceutical products that could prevent atherosclerosis. *In vitro* experiments demonstrated that cyclodextrins can dissolve fibroblast lipids. The greatest portion of cholesterol is eliminated from cells within the first 1–2 hours of incubation [2]. A 14–20% decrease in cholesterol and cholesterol ester plasma levels and a decrease in pro-atherogenic lipoproteins were registered in mice following oral administration of cyclodextrin [3]. Cyclodextrin administration reduced the size of atherosclerotic plaques in mice. Cholesterol outflow from the plaques is activated due to macrophage activation [4]. Cyclodextrins were demonstrated to potentiate the anti-atherosclerotic of rapamycin as a result of selective mTORC1 inhibition [4].

A new generation, cyclodextrin-based antiatherogenic medicinal product, Niodex, has been developed to date. Studies demonstrate its potential to reduce the collagen and polysaccharide content in atherosclerotic plaques. It is obvious from histological and histochemical findings: the intensity of collagen coloration and the intensity of PAS reaction are decreased. First of all, these changes are registered in the fibrous part of an atherosclerotic plaque and at the sites where cholesterol crystals are located.

бляшках. Это показали результаты гистологического и гистохимических исследований: уменьшается интенсивность окрашивания коллагена, снижается интенсивность ШИК-реакции. Прежде всего, эти изменения регистрируются в фиброзной части атеросклеротической бляшки и в участках локализации кристаллов холестерина.

Все стадии развития атеросклероза широко представлены в литературе изображениями гистологических срезов при оптической микроскопии [5].

Гистологические методы позволяют анализировать микроскопические изменения в структуре интимы аорты (разрешение не выше микрометра), но не дают возможности проследить, как появляются эти изменения на молекулярном уровне.

Наиболее эффективно данная задача может быть решена с помощью атомной силовой микроскопии [6, 7]. Используя методики атомной силовой микроскопии, можно наблюдать не только как зарождаются атеросклеротические бляшки, но и регистрировать процессы их подавления антиатерогенными препаратами.

Цель работы — провести анализ наноструктуры интимы аорты человека при атеросклерозе и показать возможное действие препарата «ниодекс» на атеросклеротические бляшки.

Материал и методы

Проведен анализ структуры интимы аорт (24 фрагмента), изъятых у 5 больных, умерших в результате осложнений атеросклероза. Препараты интимы аорт были получены в ГКБ № им. С. П. Боткина.

Образцы интимы аорты получали из участков с признаками атеросклеротических изменений на различных этапах их формирования. Препараты интимы обрабатывали в физиологическом растворе, содержащем циклодекстран. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, проводили ШИК-реакцию. Для гистологического исследования срезов использовали микроскоп Olympus BX41 (Япония). Контрольные образцы интимы аорты не подвергали воздействию антиатеросклеротического препарата. Все исследования проводили в соответствии с нормами этического комитета ФБГНУ НИИ ОР. Фрагменты аорт инкубировали в растворе, содержащем циклодекстрины. В работе использовали раствор препарата НИО-ДЕКС — пропиленгликолевый эфир бета-циклодекстрина. Инкубацию проводили в течение 30 минут, 1, 3, 24 часов. Фрагменты аорт (4×8 мм) фиксировали в нейтральном формалине.

Для исследования образцов в поле атомного силового микроскопа на предметных стеклах формировали слой интимы аорты, который отделяли от других слоев. Образцы интимы аорты выделяли из неизмененных отделов внутреннего слоя аорты, из зон липидных пятен и из участков сформированных атеросклеротических бляшек.

В каждой аорте выделяли фрагмент интимы («образец») размером 10×5 мм. Образцы фиксировали на предметных стеклах с полилизинном. Затем, образцы помещали в рабочую зону атомного силового

All stages of atherosclerosis are substantially illustrated by microscopic sections [5].

Histological tests permit to analyze macroscopic changes in the aortic intima (with the resolution of not more than 1 micron), but they do not allow to trace the manifestations of these changes at a molecular level.

However, this problem may be solved using the atomic-force microscopy [6, 7]. The atomic-force microscopy permits to observe not only the early stages of atherosclerotic plaques, but also to trace their suppression by antiatherogenic agents.

The objective of the study is to analyze the nanostructure of human aortic intima in atherosclerosis and demonstrate the potential effect of Niodeson on cholesterol plaques.

Materials and Methods

The structure of aortic intima (24 fragments) taken from 5 patients (who died of atherosclerotic complications) was analyzed. Aortic intima specimens were obtained in S. P. Botkin's State Municipal Hospital.

Samples of intima were taken from those parts of aorta, where different stages of atherosclerotic changes were obvious. The intima specimens were treated with cyclodextran dissolved in the saline. The microscopic sections were stained with hematoxylin and eosin (Van Gieson staining), and the PAS reaction was performed. The Olympus BX41 microscope (Japan) was used for the histological study. Reference samples of aortic intima were not exposed to the antiatherogenic agent. All studies were performed in accordance with guidelines of the Ethic Committee under the Scientific Research Institute of General Reanimatology. Aortic samples were incubated in a solution containing cyclodextrins. A solution of NIODEX, a propylene glycol ester of beta-cyclodextrin, was used in the study.

The samples were incubated for 30 minutes, 1, 3, and 24 hours. Aortic fragments (4×8 mm) were fixed in neutral formalin.

A layer of aortic intima was separated from other layers and placed onto glass slides to be examined by an atomic-force microscope. The intima samples were isolated from unaltered portions of the internal aortic layer, from lipid spot sites, and from grown atherosclerotic plaques.

A 10×15 mm intima fragment («sample») was isolated in each aorta. The samples were fixed on glass slides with polylysine. Then the samples were placed into the working area of an atomic-force microscope (Integra Prima, NT-MDT, Russian Federation), and their surfaces were scanned. The imaging was performed in the resonant semi-contact (tapping) mode using the microscope software [8]. The fpN10 cantilevers (NT-MDT, Russian Federation) with a $\leq 22^\circ$ apex angle and $\sim 3\text{--}5$ nm radius. The interaction force during the imaging was 0.1–5 nN. The number of imaging points was 512; and the imaging regions were as follows: 100×100 μm , 2000×2000 nm. First, 100×100 μm aortic intima nanostructures were obtained. Then, the fragments were scanned in a 2000×2000 nm field, if necessary.

микроскопа «Интегра Прима» (NT-MDT, РФ) и сканировали поверхности исследуемых образцов. Сканирование проводили в резонансном полуконтактном режиме с использованием математического обеспечения этого микроскопа [8]. Использовали кантилеверы fpN10 (NT-MDT РФ) с углом при вершине $\leq 22^\circ$ и радиусом $\sim 3\text{--}5$ нм. Сила взаимодействия при сканировании $0,1\text{--}5$ нН. Число точек сканирования — 512, поля сканирования: 100×100 мкм, 2000×2000 нм. Вначале получали фрагменты наноструктуры интимы аорты 100×100 мкм. Затем, если требовалось, сканировали участки в поле 2000×2000 нм.

Результаты и обсуждение

Атомная силовая микроскопия в отличие от оптической позволяет получать изображения поверхности образца с разрешением до 1 нм по плоскости, и до 0,1 нм по оси Z [9]. Ландшафт наноповерхности интимы аорты весьма вариабельный и сложный. Поэтому необходимо было выделить на нем некоторые характерные объекты для дальнейшего анализа. В данной работе рассматриваются поверхности в нанодиапазоне. Поэтому большие перепады структур интимы (несколько сот мкм) здесь не учитываются. Типичная наноповерхность интимы представлена на рис. 1, а.

На этом образце выделены области больших и малых кратеров, область хребта, трабекулярные нити. Эти области имеют характерные конфигурации и размеры. Рассмотрим их более подробно.

Области больших и малых кратеров представлены на рис. 1, б, с. Это области с типичными кольцевыми образованиями, размеры которых варьируют в широких пределах. Большие кратеры могут иметь диаметр от 1–5 до 100 и более микрон. При этом их глубина достигает 200–500 нм. При возникновении липидных пятен их глубина может достигать нескольких микрон. Поверхность больших кратеров, как правило, носит выраженный шероховатый характер. Параметры шероховатости составляют 30–150 нм. Малые кратеры встречаются на интимае существенно чаще. Их характерные диаметры от 120–150 до 900 нм. Они мельче, чем большие кратеры и могут иметь как кольцевую, так и вытянутую конфигурацию. Большие и малые кратеры накладываются на другие структуры и занимают практически всю поверхность интимы.

Ландшафт наноповерхности интимы в области хребта и трабекулярных нитей представлен на рис. 1, д, е.

Хребты — это вытянутые высокие структуры длительной протяженности. Особенность этих образований в том, что их высота на всей протяженности меняется не более чем на 40%. Высота таких образований 300–700 нм, а их протяженность — до нескольких десятков микрон. Нитеобразные конфигурации высотой до 50–150 нм,

Results and Discussion

Unlike the optic microscopy, the atomic-force microscopy permits to obtain images of a sample with a resolution of 1 nm in plane and up to 0.1 nm along the Z axis [9]. The profile of the aortic intima nanosurface is variable and composite. Therefore, typical objects should be isolated for the further analysis. This paper dwells on nanosurfaces. Therefore, structural differences (hundreds of μm) are not taken into account. A typical intima nanosurface is presented in Fig. 1, a.

In this sample, areas of large and small craters, the ridge, and trabecular fibers are highlighted. These areas have typical shapes and sizes. Let us consider them in details.

Areas of large and small craters are presented in Fig. 1b, c. These are areas with typical ring-shaped objects whose sizes vary within a large range. Large craters may be 1–5 to >100 microns in diameter. At that, their depth may be equal to 200–500 nm. The lipid spots may be several microns deep. The crater surfaces are usually rough. The roughness degree is about 30–150 nm. Small craters are more common in the intima. Their typical diameters are from 120–150 to 900 nm. They are smaller than large craters and may be ring-shaped or oblong. Small and large craters overlap other structures and cover almost the whole surface of the intima.

The profile of the intima nanosurface in the area of the ridge and trabecular fibers is presented in Fig. 1, d, e.

Ridges are oblong, high, long structures. The feature of these objects is that their height varies within the range of not more than 40% along their lengths. The height of these objects is 300–700 nm, and their length is dozens of microns. Thread-like, curvilinear, trabecule-like objects up to 50–150 nm high are called trabecular fibers (Fig. 1, e).

The formation of lipid spots is presented in Fig. 2.

At the same time, lipid spots were identified using standard histological techniques.

Lipid spot outgrowths appear on the typical intima surface (Fig. 1) as a result of abnormal processes described above. Such outgrowths were observed as single (Fig. 2, b) and multiple objects (Fig. 2, a) on the 100×100 μm surface. Since the intima nanosurface is variable and composite, the detection of lipid spots is quite a problem: it is necessary to differentiate between the plaque outgrowth and normal surface. The following technique was applied. If the object was near a crater, then the value of 300–350 nm was taken as a midline. This line was equal to 500 nm for the ridge. The spot height was measured against this line. The lipid spots projected above the profile surface by 600–1200 nm. However, this approach was not a guaran-

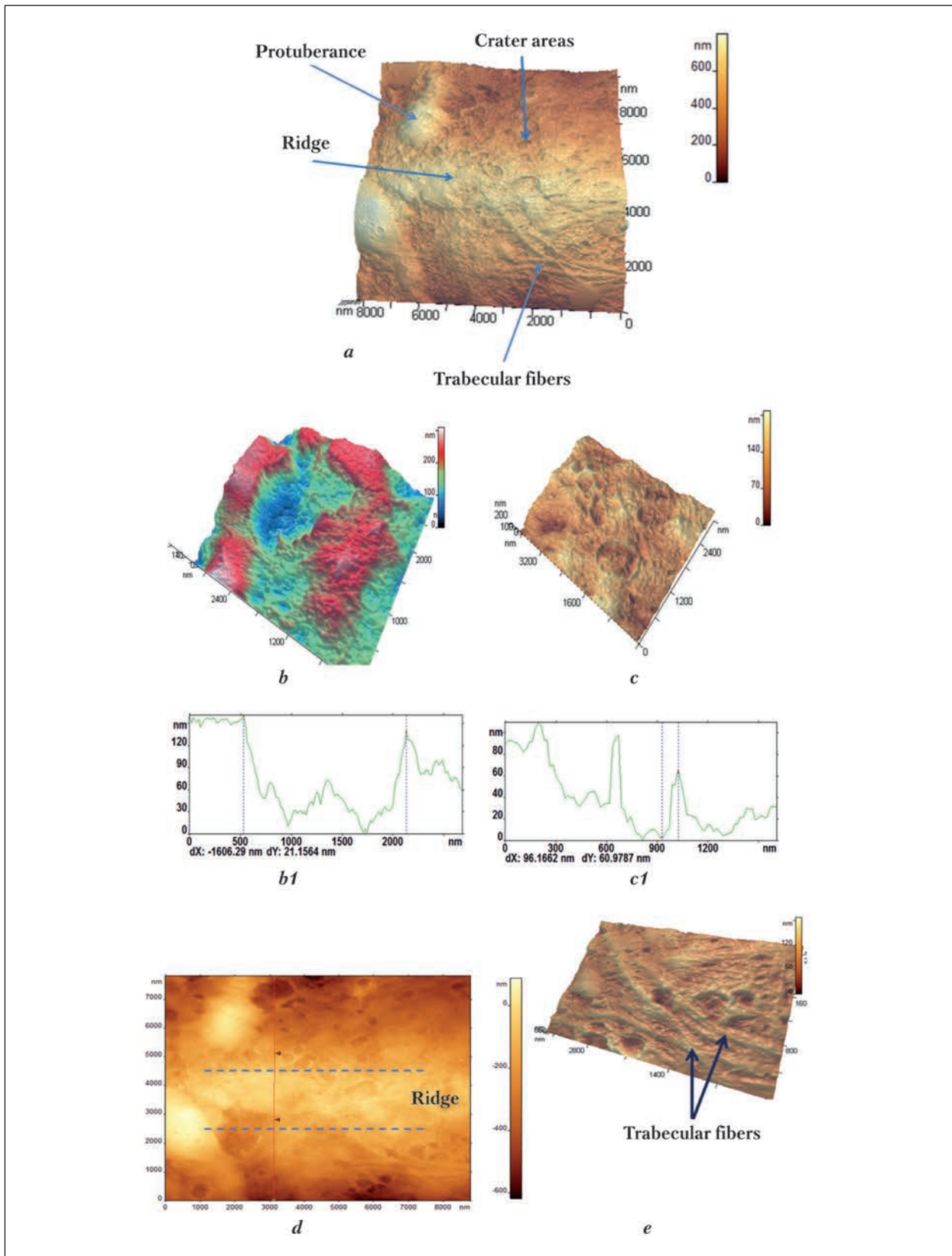


Рис. 1. Ландшафт поверхности интимы аорты.

Fig. 1. The landscape of aortic intima surface.

Note. *a* – a typical profile of a normal aortic intima surface. $100 \times 100 \mu\text{m}$ image; *b* – large crater; *c* – small craters. $3500 \times 3500 \text{ nm}$ image. *b1* and *c1* – the profiles of *b*, *c* surfaces; *d* – the area of the ridge. $10 \times 10 \mu\text{m}$ image. *e* – the area of trabecular fibers. $3 \times 3 \mu\text{m}$ image.

Примечание. *a* – типичный ландшафт поверхности интимы аорты в норме. Сканы $100 \times 100 \mu\text{м}$. *b* – большой кратер; *c* – малые кратеры. Сканы $3500 \times 3500 \text{ нм}$. *b1* и *c1* – профили поверхностей *b* и *c*. *d* – область хребта. Сканы $10 \times 10 \mu\text{м}$. *e* – область трабекулярных нитей. Сканы $3 \times 3 \mu\text{м}$. Crater areas – области кратеров; Protuberance – выпуклость; Ridge – хребет; Trabecular fibers – трабекулярные нити.

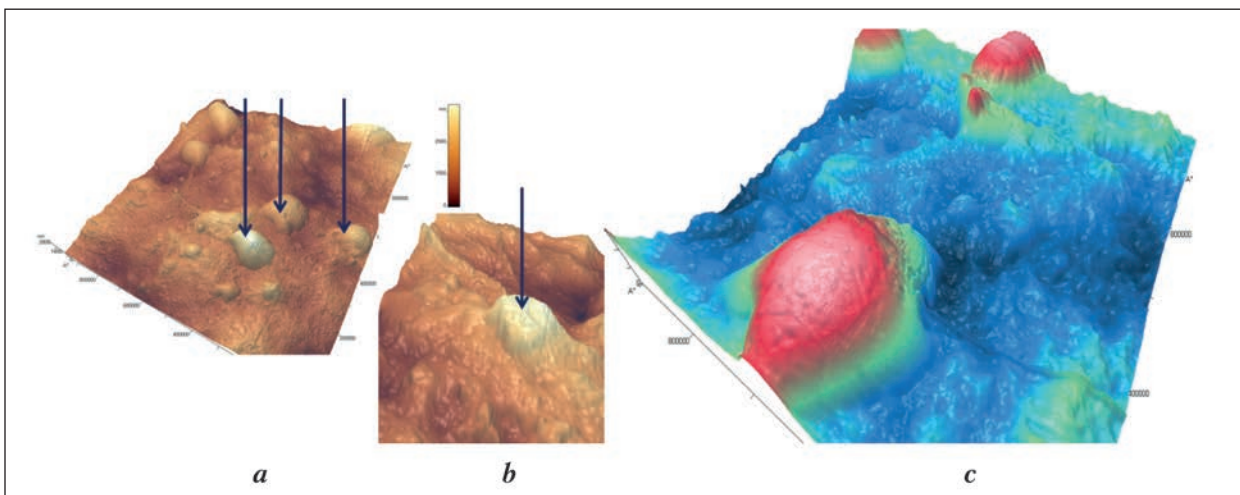


Рис. 2. Формирование липидных пятен.

Fig. 2. The formation of lipid spots.

Note. Multiple spots (a) and a single spot (b) are marked by arrows; c – lipid spot growth.

Примечание. Множественные (a) и единичное (b) липидные пятна отмечены стрелками; c – рост липидного пятна.

имеющие криволинейную геометрию и вид трабекул, названы трабекулярными нитями (рис. 1, e).

Образование липидных пятен на интиме аорты показано на рис. 2.

Липидные пятна параллельно идентифицировали стандартными гистологическими методами.

На типичной поверхности интимы (рис. 1) в результате патологических процессов, описанных выше, возникают выросты липидных пятен. Такие выросты наблюдали как одиночные образования (рис. 2, b), так и одновременно по несколько образований (рис. 2, a) на поверхности 100×100 мкм. Вследствие вариабельности и сложности наноповерхности интимы выявление липидных пятен представляет отдельную задачу: что считать выростом бляшки, а что принадлежит нормальной поверхности? Если образование располагалось в районе кратера, то за среднюю линию считали 300–350 нм. Для хребта эта линия составляла 500 нм. Относительно этой линии отсчитывали высоту пятна. Липидные пятна выступали над средней линией ландшафта на 600–1200 нм. Но и такой подход не гарантировал однозначного распознавания искомым объектов. Бляшки могли располагаться и во впадине и на склонах кратеров или хребтов. Такие фрагменты в работе рассматривали как артефакты и не анализировали.

На начальных стадиях развития липидные пятна имели близкие между собой размеры и конфигурацию. Их жесткость отличалась от таковой средней структуры интимы (и кратеров и хребта) в 1,2–1,4 раза.

По мере развития процесса образования липидные пятна увеличивали свои размеры до 4 мкм (как на рис. 2, c). Одновременно росла их жесткость [10, 11]. Она увеличивалась на 10–20% по сравнению с начальной фазой роста (рис. 2, c). В

tee for identification of required objects. The plaques could be located both in the cavity and on slopes of craters or ridges. Such fragments were considered as artifacts and were not taken into account.

At early stages, the lipid spots had similar sizes and shapes. Their stiffness differed from that of the median structure of the intima (both craters and ridge) by 1.2–1.4-fold.

Then, with the course of growth, the lipid spots grew up to 4 μm (as seen in the Fig. 2, c). At the same time, their stiffness increased [10, 11]. It increased by 10–20% as compared to the initial stage (Fig. 2, c). In this study, for technological reasons, the stiffness was measured by atomic-force spectroscopy using a dry sample. Therefore, stiffness changes are expressed only in relative units.

27 fragments were identified as growing cholesterol plaques in 24 samples. 16 of them measuring 900–1200 nm were identified near ridges, and 11 near craters (600–1050 nm). The limited number of findings is related, first of all, to difficulties of identification of incipient plaques against the background of a composite intima surface, as well as to labor-intensiveness of analyses of this nanosurface. Differences in shapes and sizes for the isolated fragments do not permit to conclude that they are related to craters or ridge, or that this or that object on the nanosurface provokes the growth of atherosclerotic plaques with a more or less degree of certainty.

Niodex caused destruction of lipid spots and smoothing of the intima surface. More than a half of the 27 identified objects (15) demonstrated a 30% and more decrease in size (median 340–400 nm). A 10–15% decrease was registered in 7 fragments; in the remaining 5 fragments, the decrease in the lesion size was less than 10%. The decrease in less than 10% was considered insignificant.

данной работе в силу технологических причин жесткость была измерена методом атомно-силовой спектроскопии на сухом образце. Поэтому изменения жесткости приводятся только в относительных единицах.

Всего в 24-х образцах было выделено 27 фрагментов, которые идентифицировались как растущие холестериновые бляшки. Из них в области хребтов были выделены 16 фрагментов с размерами 900–1200 нм, а в области кратеров — 11 (600–1050 нм). Ограниченный объем результатов вызван, прежде всего, трудностями идентификации зарождающихся бляшек на фоне сложного ландшафта интимы, а так же трудоемкостью анализа этой наноповерхности. Разбросы размеров и конфигурация выделенных фрагментов не позволяют считать, что они чаще принадлежат хребтам или кратерам.

Действие препарата «ниодекс» вызывало деформацию липидных пятен и сглаживание поверхности интимы. Из 27 идентифицированных объектов больше половины — 15 уменьшили свой размер на 30% и более (в среднем до 340–400 нм). У 7 фрагментов снижение составило 10–15%, у остальных 5 фрагментов снижение высоты образования было менее 10%. Снижение размера менее, чем на 10%, считали незначительным.

Эффект действия препарата «ниодекс» представлен на рис. 3.

Общий ландшафтный перепад над средней линией горизонта на превышает 1 мкм и его поверхность не имеет резко выраженных выступов.

Заключение

Данная работа имеет поисковый экспериментальный характер. Сделана попытка классификации нанобъектов сложной поверхности интимы аорты человека. Разбросы размеров выделенных фрагментов не позволяют считать, что то или иное образование на наноповерхности интимы (хребты, кратеры) в большей или в меньшей степени провоцирует образование бляшек. Предварительные результаты, содержащиеся в работе, позволяют предположить, что воздействие препарата «ниодекс» на интиму аорты ведет к замедлению и снижению интенсивности процессов формирования атеросклеротических бля-

Литература

1. Dou Y., Guo J., Chen Y., Han S., Xu X., Shi Q., Jia Y., Liu Y., Deng Y., Wang R., Li X., Zhang J. Sustained delivery by a cyclodextrin material-based nanocarrier potentiates antiatherosclerotic activity of rapamycin via selectively inhibiting mTORC1 in mice. *J. Control. Release.* 2016; 235: 48–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.049>. PMID: 27235978
2. Zimmer S., Grebe A., Bakke S.S., Bode N., Halvorsen B., Ulas T., Skjelland M., De Nardo D., Labzin L.I., Kerkisiek A., Hempel C., Heneka M.T., Hawxhurst V., Fitzgerald M.L., Trebicka J., Björkhem I., Gustafsson J.E., Westertorp M., Tall A.R., Wright S.D., Espevik T., Schultze J.L., Nickenig G., Lütjohann D., Latz E. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (333):

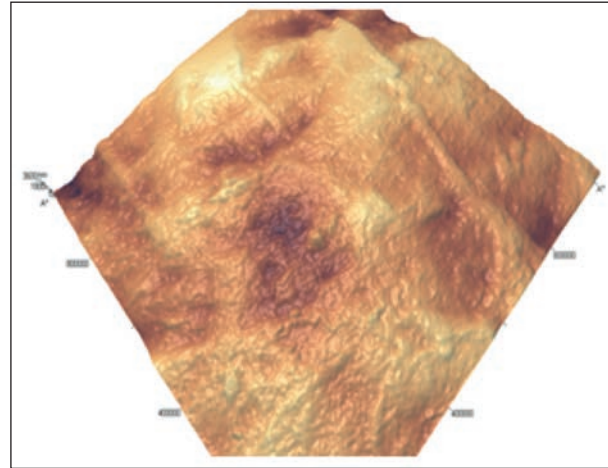


Рис. 3. Наноповерхность интимы аорты после действия препарата ниодекс.

Fig. 3. The aortic intima nanosurface exposed to Niodex.

Note. 1000×1000 nm image.

Примечание. Скан 1000×1000 нм.

The effect of Niodex is presented in Fig. 3.

The general difference against the midline exceeds 1 μm, and its surface does not have marked projections.

Conclusion

This is a research and experimental study. This study made an attempt to classify nano-objects on a composite surface of the human aortic intima. Differences in shapes and sizes of the isolated fragments do not permit to conclude that that this or that object on the intima nanosurface (ridges, craters) provokes the growth of atherosclerotic plaques with a more or less degree of certainty. Raw data permit to suppose that the effect of Niodex on the aortic intima results in deceleration and decreased intensity of atherosclerotic plaque growth on the intima fragments. Further studies are required to obtain more detailed information about the efficacy of this medicinal product.

шек на фрагментах интимы. Получение более полных сведений об эффективности данного препарата будет возможно при проведении дальнейших исследований.

References

1. Dou Y., Guo J., Chen Y., Han S., Xu X., Shi Q., Jia Y., Liu Y., Deng Y., Wang R., Li X., Zhang J. Sustained delivery by a cyclodextrin material-based nanocarrier potentiates antiatherosclerotic activity of rapamycin via selectively inhibiting mTORC1 in mice. *J. Control. Release.* 2016; 235: 48–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.049>. PMID: 27235978
2. Zimmer S., Grebe A., Bakke S.S., Bode N., Halvorsen B., Ulas T., Skjelland M., De Nardo D., Labzin L.I., Kerkisiek A., Hempel C., Heneka M.T., Hawxhurst V., Fitzgerald M.L., Trebicka J., Björkhem I., Gustafsson J.E., Westertorp M., Tall A.R., Wright S.D., Espevik T., Schultze J.L., Nickenig G., Lütjohann D., Latz E. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (333):

- 333ra50. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6100>. PMID: 27053774
3. *Wagner E.M., Jen K.L., Artiss J.D., Remaley A.T.* Dietary alpha-cyclodextrin lowers low-density lipoprotein cholesterol and alters plasma fatty acid profile in low-density lipoprotein receptor knockout mice on a high-fat diet. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1046–1051. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.02.020>. PMID: 18640380
 4. *Kilsdonk E.P., Yancey P.G., Stoudt G.W., Bangert F.W., Johnson W.J., Phillips M.C., Rothblat G.H.* Cellular cholesterol efflux mediated by cyclodextrins. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (29): 17250–17256. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.29.17250>. PMID:7615524
 5. *Генс А.П., Иванова А.Г., Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б.* Гистоморфологические особенности аорты и клапанов сердца при синдроме Марфана и болезни Эрдегейма. *Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2015; 2: 25–32.
 6. *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
 7. *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.
 8. *Мороз В.В., Сергунова В.А., Назаров Б.Ф., Козлова Е.К., Черныш А.М., Власов И.Б.* Изменения наноструктуры мембран красных клеток крови при кровопотере на этапах хирургического лечения у больных при операциях на спинном мозге. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-5>
 9. *Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Гудкова О.Е., Сергунова В.А., Мягкова Е.А., Кузовлев А.Н.* Методика микроскопического анализа мембран эритроцитов. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-62>
 10. *Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М.* Измерение упруго-эластических 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>
 11. *Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Черныш А.М.* Измерение локальной жесткости мембран эритроцитов с помощью атомно-силовой спектроскопии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-14>
- 333ra50. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6100>. PMID: 27053774
3. *Wagner E.M., Jen K.L., Artiss J.D., Remaley A.T.* Dietary alpha-cyclodextrin lowers low-density lipoprotein cholesterol and alters plasma fatty acid profile in low-density lipoprotein receptor knockout mice on a high-fat diet. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1046–1051. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.02.020>. PMID: 18640380
 4. *Kilsdonk E.P., Yancey P.G., Stoudt G.W., Bangert F.W., Johnson W.J., Phillips M.C., Rothblat G.H.* Cellular cholesterol efflux mediated by cyclodextrins. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (29): 17250–17256. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.29.17250>. PMID:7615524
 5. *Gens A.P., Ivanova A.G., Charchyan E.R., Stepanenko A.B.* Gistomorfologicheskie osobennosti aorty i klapanov serdtsa pri sindrome Marfana i bolezni Erdgeima. [Histomorphological characteristics of aorta and heart valves in patients with Marfan syndrome and Erdheim disease]. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya. Zhurnal Imeni Akademika B.V. Petrovskogo*. 2015; 2: 25–32. [In Russ.]
 6. *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
 7. *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.
 8. *Moroz V.V., Sergunova V.A., Nazarov B.F., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Vlasov I.B.* Izmeneniya nanostrukturny membran krasnykh kletok krovi pri krvopotere na etapakh khirurgicheskogo lecheniya u bolnykh pri operatsiyakh na spinnom mozge. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Changes in the nanostructure of red blood cells in intraoperative blood loss during spinal cord surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-5>. [In Russ.]
 9. *Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Gudkova O.E., Sergunova V.A., Myagkova E.A., Kuzovlev A.N.* Metodika mikroskopicheskogo analiza membran eritrotsitov. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Procedure for microscopic analysis of red blood cell membranes. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-62>. [In Russ.]
 10. *Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M.* Izmerenie uprugoo-elastichnykh svoystv membrany 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.]
 11. *Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Chernysh A.M.* Izmerenie lokalnoi zhestkosti membran eritrotsitov s pomoshchyu atomno-silovoi spektroskopii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Measurement of the local tension of red blood cell membranes by atomic force spectroscopy. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 14–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-14>. [In Russ.]

Поступила 08.03.16

Submitted 08.03.16

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

СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

Т. П. Бондарь, А. Ю. Муратова, Е. А. Мельченко

Северо-Кавказский Федеральный университет,
Россия, 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

Spontaneous and Induced Platelet Aggregation during Pregnancy and Labor

T. P. Bondar, A. Yu. Muratova, E. A. Melchenko

North Caucasus Federal University,
1, Pushkin Str., Stavropol 355040, Russia

Цель. Изучить изменение показателей спонтанной агрегации тромбоцитов (Тр) у пациенток с акушерскими осложнениями, ассоциированными с генетической тромбофилией.

Материал и методы. Взятие крови у 52-х рожениц проводили в первые сутки после родов при соблюдении правил преаналитического этапа исследования. Определение генотипа по полиморфизму P1^{A1}/ P1^{A2} проводили амплификационно-рестрикционным методом. Изучение геометрических показателей агрегатов Тр периферической крови пациентов проводили при помощи СЗМ «Интегра Прима». Степень достоверности различий изучаемых показателей определяли по критерию *t*-Стьюдента, уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате статистического анализа полученных данных выявили, что показатели длины агрегатов Тр здоровых беременных женщин достоверно выше показателей здоровых небеременных на всех этапах проведения исследования. Отмечали увеличение ширины, высоты и плотности агрегатов Тр у пациенток с полиморфизмом P1^{A1}/P1^{A2} в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa. Изменения в наибольшей степени выражены на этапе инкубации длительностью 15 и 30 минут. При исследовании геометрических показателей различных экспозиций выявили, что, чем дольше проходила инкубация проб в термостате, тем сильнее различались геометрические показатели агрегатов (такие как высота, длина и ширина).

Заключение. Анализ полученных данных показал, что наличие полиморфизма P1^{A1}/P1^{A2} в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa способствует снижению порога для тромбоцитарного ответа и усиливает спонтанную агрегацию Тр. Визуализация агрегатов убедительно доказывает и иллюстрирует увеличение скорости образования агрегатов при тромботических осложнениях беременности.

Ключевые слова: агрегационная активность тромбоцитов; беременные женщины; полиморфизм гена; сканирующая зондовая микроскопия; тромбофилия

Objective: to evaluate changes in characteristics of spontaneous platelet (Pt) aggregation in patients with obstetric complications associated with hereditary thrombophilia.

Materials and methods. Blood samples were taken from 52 recently confined women on the first day after labor; at that, ethic regulations for the pre-analytical phase were followed. Determination of P1^{A1}/ P1^{A2} polymorphism genotype was performed by means of amplification-restriction analysis. Geometrical characteristics of patients' peripheral blood Pt aggregation were studied by means of AFM Integra Prima. The degree of confidence of the parameters under test was determined using the *t*-test, and the significance level was considered valid at $P < 0.05$.

Results. A statistical analysis of the findings demonstrated that the length of Pt aggregates in healthy pregnant women was significantly higher than that in healthy non-pregnant women at all study phases. Patients with the P1^{A1}/P1^{A2} polymorphism in the GP IIb/IIIa Pt receptor gene demonstrated increased widthm height, and density

Адрес для корреспонденции:

Татьяна Бондарь
E-mail: Tatiana_bond_st@mail.ru

Correspondence to:

Mrs. Tatiana Bondar
E-mail: Tatiana_bond_st@mail.ru

of Pt aggregates. The changes were most significant during the incubation phase lasting for 15 and 30 minutes. The study of geometric parameters of different exposures demonstrated the following: the longer the incubation period, the greater the difference between geometric parameters of the aggregates (e.g. height, length, and width).

Conclusion. The analysis of obtained data demonstrated that the presence of P1^{A1}/P1^{A2} polymorphism in GP IIb/IIIa Pt gene receptor contributes to the decrease in the platelet response threshold and enhances the spontaneous Pt aggregation. The imaging of aggregates provides strong evidence for the accelerated growth of the aggregates in thrombotic complications of pregnancy.

Key words: platelet aggregation activity; pregnant women; gene polymorphism; scanning probe microscopy; thrombophilia

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-16-22

Введение

Проблема ранней диагностики, лечения и профилактики артериальных и венозных тромбозов является одной из приоритетных междисциплинарных проблем. Активация системы гемостаза является важнейшим патогенетическим фактором целого ряда заболеваний внутренних органов [1].

Особое значение эта проблема приобретает в акушерстве. В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от кровотечений и сепсиса, тромбоэмболии заняли лидирующие позиции в ее структуре [2–4].

Беременность с первых дней сопровождается рядом динамических системных адаптационных изменений. Физиологические механизмы, лежащие в основе этого, направлены на поддержание гомеостаза и обеспечение нормального развития плода. Однако необходимо учитывать, что при беременности повышен риск развития тромбозов [5].

В последние десятилетия в клиническую практику вошло понятие тромбофилии, характеризующее генетически обусловленное или приобретенное состояние повышенного риска тромботических и тромбоэмболических осложнений [6]. Причина этих состояний чаще всего — патология системы свертывания или тромбоцитов (Тр).

Наследственные тромбоцитарные тромбофилии могут быть связаны с мутацией в гене рецептора Тр гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) [7]. Рецепторный комплекс GP IIb/IIIa является главным среди всех рецепторов Тр. Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата-АДФ, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс GP IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация Тр [8].

Для выявления предрасположенности к развитию тромбофилических состояний требуются методы, позволяющие адекватно оценить функциональную активность Тр.

В клинической практике для определения функциональной активности Тр принято использо-

Introduction

The problem of early diagnosis, treatment, and prevention of arterial and venous thrombosis is one of most urgent interdisciplinary problems. Activation of the hemostasis system is the most important pathogenetic factor of a number of visceral diseases [1].

This problem is of primary importance for the obstetrics. In developed countries, the maternal mortality rate due to bleeding and sepsis was reduced within the last 30 years. At present, thromboembolism has become the leading cause of mortality [2–4].

From the very beginning, pregnancy is accompanied by a number of dynamic systemic adaptive changes. The underlying physiological mechanisms are intended to support homeostasis and provide normal fetal growth. However, it should be noted, that the risk of thrombosis is elevated during pregnancy. [5].

The concept of thrombophilia has been introduced into clinical practice lately. This term characterizes a hereditary or acquired condition associated with a high risk of thrombotic and embolic complications [6]. They are mainly caused by disorders of the coagulation or platelet (Pt) system.

Hereditary thrombophilias may be related to platelet glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) receptor mutation [7]. The GP IIb/IIIa complex is the primary one among all Pt receptors. Under the effect of certain stimuli (adenosine diphosphate-ADP, thrombin, thromboxane, collagen, etc.), the GP IIb/IIIa complex is activated and interacts with different ligands (fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor, and thrombospondin) leading to Pt aggregation [8].

Techniques that permit adequate evaluation of Pt functional activity are required in order to determine a predisposition to thrombophilia.

In clinical practice, techniques testing Pt aggregation induced by collagen, ADP, ristocetin, and other inducers are commonly used to determine the Pt functional activity. Techniques studying spontaneous Pt aggregations were used earlier; they permitted to study Pt functional characteristics under conditions imitating the natural ones. However, it is difficult to apply the existing techniques and to eval-

вать методы определения агрегации Тр, индуцированной коллагеном, АДФ, ристоцетином и другими индукторами. Ранее применялись методы изучения спонтанной агрегации Тр, позволявшие в условиях, приближенных к естественным, изучать их функциональные свойства. Однако, существующие методы трудны в исполнении и оценке полученных результатов. В связи с чем, поиск новых методов определения спонтанной агрегации представляет большой практический и научный интерес.

Преимуществом сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) можно считать получение информации о микро- и наноархитектонике поверхности клетки, а также структур субмембранных слоев, включая цитоскелет [9].

Отсутствие работ, включающих описание формы, размера и поверхностной архитектоники Тр у пациенток с генетически обусловленной тромбофилией, послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить изменение показателей спонтанной агрегации Тр у пациенток с акушерскими осложнениями, ассоциированными с генетической тромбофилией.

Материал и методы

Обследовали 52 пациентки, находившихся в период родоразрешения в родильном отделении городской больницы г. Ставрополя. Возраст рожениц колебался от 20 до 35 лет, составив в среднем $25,2 \pm 0,6$ лет. Взятие крови проводили в первые сутки после родов с согласия лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования.

Структура осложнений настоящей беременности у пациенток с тромбофилией была представлена: преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты – 10 больных (35,7%), средними и тяжелыми гестозами – 11 (39,2%), тромбозами глубоких вен бедра – 7 (25%).

Обследованные условно были разделены на следующие группы: 1 – пациентки с тромботическими осложнениями и гетерозиготным полиморфизмом P1A1/P1A2 ($n=28$); 2 – женщины с физиологическим течением беременности и родов, носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa (P1A1/P1A1) ($n=24$). Третью (контрольную) группу составили здоровые небеременные женщины без полиморфизма рецептора Тр GP IIb/IIIa ($n=18$), согласившиеся добровольно участвовать в нашем исследовании. Из обследования были исключены пациентки с другими подтвержденными мутациями генов системы гемостаза.

Определение генотипа по полиморфизму P1A1/P1A2 проводили амплификационно-рестрикционным методом. Источником для выделения ДНК служили пробы цельной крови, отобранной из вены пациентов в пробирки с 6% раствором ЭДТА (1:20). Выделение ДНК осуществляли сорбционным методом при помощи набора «ДНКсорб Б» в соответствии с инструкцией. Амплификационные смеси готовили на основе универсального набора реактивов и препаратов для ПЦР «Амп-

уате the findings. Therefore, the search for new methods of testing of spontaneous aggregation is of a great theoretical and practical interest.

The ability to obtain data on micro- and nanoarchitectonics of a cell surface, as well of the structure of submembrane layers (including the cytoskeleton) is one of advantages of the scanning probe microscopy (SPM) [9].

Since no studies have been performed to describe the shape, size, and architectonics of Pt surface in female patients with hereditary thrombophilia, this study was carried out.

The objective of the study is to evaluate changes of parameters of spontaneous Pt aggregation in patients with obstetric complications associated with hereditary thrombophilia.

Materials and Methods

52 patients in labor in the maternity unit of the Stavropol Minicipal Hospital were examined for this study. The age of women varied from 20 to 35 years (median 25.2 ± 0.6 years). Blood samples were taken on the first day after labor; at that, ethic regulations for the pre-analytical phase were followed.

Complications of the ongoing pregnancy in thrombophilic women included premature detachment of placenta (10 patients, 35.7%), moderate and severe gestosis (11 patients, 39.2%), deep vein thrombosis (7 patients, 25%).

The enrolled patients were divided into 3 groups: 1 – patients with thrombotic complications and heterozygous polymorphism P1A1/P1A2 ($n=28$); 2 – women with a normal course of pregnancy and labor, carrying a normal gene of GP IIb/IIIa Pt receptor subunits (P1A1/P1A1) ($n=24$). The third (reference) group consisted of healthy, non-pregnant women without GP IIb/IIIa Pt receptor polymorphism ($n=18$), who were volunteers in this study. Patients with other confirmed mutations of hemostasis system genes were excluded from the study.

Determination of P1A1/P1A2 polymorphism genotype was performed by means of amplification-restriction analysis. Whole blood samples taken from veins into tubes with 6% EDTA solution (1:20) were the source for DNA. DNA was isolated using the sorption technique by means of a DNAsorb B kit in accordance with the instruction. Amplification mixtures were prepared on the basis of a universal PCR reagents and products kit Ampli Sens-200-1 (manufactured by the Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor). Primers were synthesized by Litekh, LLC, in accordance with the sequences described by S. E. Bojesen et al. (2003). The identification of restriction fragments of DNA was performed by comparison of their sizes with the reference ones (commercial markers of molecular sizes of DNA fragments). Genotype alleles were determined in accordance with the sets of DNA restriction fragments [10].

The nanostructure of patients' peripheral blood Pt aggregation was studied by means of SPM Integra Prima in the Scientific and Educational Center of Fundamental Problems of Diagnostic Medicine under the Northern Caucasus Federal University. The technique of evaluation of spontaneous Pt aggregation was invented by a team of

ли Сенс-200-1» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Праймеры были синтезированы в ООО «Литех» в соответствии с последовательностями, описанными S.E. Wojesen и соавт. (2003). Идентификацию рестриционных фрагментов ДНК проводили, сравнивая их размеры с эталонами в виде коммерческих маркеров молекулярных размеров фрагментов ДНК. Аллели генотипов определяли в соответствии с наборами рестриционных фрагментов ДНК [10].

Изучение наностроения агрегатов Тр периферической крови пациентов проводили при помощи сканирующего зондового микроскопа (СЗМ) «Интегра Прима» в Научно-образовательном центре «Фундаментальных проблем диагностической медицины» Северо-кавказского федерального университета. Методика оценки спонтанной агрегации Тр разработана на кафедре медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации (Т. П. Бондарь, А. Ю. Муратова, Е. А. Мельченко «Применение сканирующей зондовой микроскопии при исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов у пациенток с мутацией в гене гликопротеина рецептора тромбоцитов IIb/IIIa». Наука. Инновации. Технологии; 2014; 4; 199–208).

Обогащенную Тр плазму получали центрифугированием крови при 500 об/мин в течение 10 минут. Далее образцы плазмы инкубировали в термостате при 37°C. Затем готовили препараты для микроскопии. При инкубации проб в термостате менее 5 минут агрегаты Тр не обнаруживали. Исследование проводили на 5, 10, 15, 20, 25, 30 минутных мазках. При экспозиции более 30 минут достоверных изменений не обнаружили.

Перед помещением образца в зондовый микроскоп его предварительно исследовали в оптическом микроскопе при увеличении 40×0,65. При нахождении на стекле участка с агрегатом, для помещения его на предметный столик СЗМ, с помощью стеклореза выделяли интересующую зону 10×10 мм. Был выбран режим полуконтактной атомно-силовой микроскопии с использованием кантилевера CSG 10 фирмы NT-MDT.

С помощью СЗМ стало возможным получить двумерное и трехмерное изображение агрегатов. В каждом мазке исследовали от 10 до 25 агрегатов. Конечные результаты сканирующей зондовой микроскопии агрегатов Тр включали в себя: анализ их геометрических параметров (измерение высоты, длины и ширины) и статистические характеристики.

Степень достоверности различий изучаемых показателей определяли по критерию *t*-Стьюдента, уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ агрегатов проводили на фиксированных препаратах обогащенной Тр плазмы с использованием метода СЗМ. Это позволило получить основную информацию об изменении морфологических показателей тромбоцитарных агрегатов у женщин с нормальным генотипом и при полиморфизме P1^{A1}/P1^{A1} гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa.

Геометрические показатели длины агрегатов представлены в табл. 1.

the subdepartment of medical biochemistry, clinical laboratory diagnostics, and pharmacy (T.P. Bondar', A.Yu.Muratova, E.A. Mel'nichenko. The Use of Scanning Probe Microscopy in Evaluation of Spontaneous Platelet Aggregation in Patients with Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Gene Mutation. Nauka. Innovatsii. Tekhnologii; 2014; 4; 199–208).

Platelet-rich plasma was obtained by centrifuging blood at 500 rpm for 10 minutes. Then plasma samples were incubated in a thermostat at a temperature of 37°C. Then the specimens were prepared for the microscopy. No Pt aggregates were found after a 5-minute incubation of samples in the thermostat. The test was performed in smears incubated for 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes. No significant changes were found after exposure for more than 30 min.

Before placing the samples into the SPM, they were carefully studied using an optical microscope with a 40×0.65 zoom. If there were a fragment with an aggregate on the slide, then the area of interest was marked with a glass cutter (10×10 mm) prior to placing it onto a SPM stage. The test was performed at an AFM tapping mode using the CSG 10 cantilever (manufactured by NT-MDT).

The SPM permitted to obtain 2D and 3D images of aggregates. From 10 to 25 aggregates were examined in each smear. The final results of the SPM of Pt aggregates included: the analysis of their geometrical parameters (changes in the height, length, and width) and statistical characteristics.

The degree of confidence of the parameters under test was determined using the *t*-test, and the significance level was considered valid with $P < 0.05$.

Results and Discussion

The analysis of aggregates was performed in fixed Pt-rich plasma samples using the SPM technique. It permitted to obtain the general information about changes in morphological characteristics of Pt aggregates in women with normal genotype and P1^{A1}/P1^{A1} polymorphism of Pt GP IIb/IIIa receptor gene subunits.

The geometrical characteristics (length) of the aggregates are presented in Table 1.

A statistical analysis of the findings demonstrated that the length of Pt aggregates in healthy pregnant women was significantly higher than that in healthy non-pregnant women at all study phases. However, this increase may reflect processes of physiological hypercoagulation taking place during the normal course of pregnancy.

The length of aggregates in patients with P1^{A1}/P1^{A2} polymorphism of Pt GP IIb/IIIa receptor gene subunits significantly differed from that in healthy women in Groups 2 and 3. This phenomenon is presented in Fig.1, *b*, *c*. Patients with the P1^{A1}/P1^{A2} polymorphism in the Pt GP IIb/IIIa receptor gene demonstrated increased width, height, and density of Pt aggregates, as it is seen in the images. The changes were most significant during the incubation phase lasting for 15 and 30 minutes.

Original Observations

Таблица 1. Изменение длины тромбоцитарных агрегатов в группах ($X \pm m$), мкм
Table 1. Changes in the length of thrombotic aggregates in groups ($X \pm m$), μm

Time, min	Parameter in the groups of study		
	1 (n=28)	2 (n=24)	3 (n=24)
5	44.81 \pm 2.15	22.85 \pm 0.68	16.19 \pm 0.68
10	59.32 \pm 3.15	37.39 \pm 1.33	24.67 \pm 1.03
15	79.24 \pm 3.07	53.61 \pm 2.85	37.47 \pm 2.76
20	85.61 \pm 1.92	74.97 \pm 2.42	45.74 \pm 1.29
25	93.66 \pm 3.81	84.02 \pm 2.41	57.32 \pm 2.67
30	101.6 \pm 1.3	94.24 \pm 1.83	87.54 \pm 2.03

Примечание. Здесь и для табл. 2, 3: Time, min – время, мин; Parameter in the groups of study – показатель в группах исследования. $p < 0.001$ – между группами 1 и 2; между группами 1 и 3; между группами 2 и 3.

Note. $P < 0.001$ – between Groups 1 and 2; between Groups 1 and 3; between Groups 2 and 3.

Таблица 2. Изменение ширины тромбоцитарных агрегатов в группах ($X \pm m$), мкм
Table 2. Changes in the width of thrombotic aggregates in groups ($X \pm m$), μm

Time, min	Parameter in the groups of study		
	1 (n=28)	2 (n=24)	3 (n=24)
5	28.43 \pm 1.89	16.22 \pm 0.38	12.49 \pm 0.44
10	41.41 \pm 2.95	24.64 \pm 1.11	17.62 \pm 1.53
15	57.78 \pm 4.11	33.01 \pm 1.64	24.25 \pm 1.45
20	60.01 \pm 3.11	36.32 \pm 2.07	27.26 \pm 1.59
25	71.75 \pm 2.96	63.32 \pm 3.71	38.94 \pm 2.72
30	89.38 \pm 1.95	77.89 \pm 2.39	66.24 \pm 2.61

Примечание. $p < 0.001$ – между группами 1 и 2 для 5, 10, 15, 20, 30 мин; между группами 1 и 3; между группами 2 и 3. $p < 0.005$ – между группами 1 и 2 для 25 мин.

Note. $P < 0.001$ – between Groups 1 and 2 for 5, 10, 15, 20, 30 min; between Groups 1 and 3; between Groups 2 and 3. $P < 0.005$ – between Groups 1 and 2 for 25 min.

В результате статистического анализа полученных данных выявлено, что показатели длины агрегатов Тр здоровых беременных женщин достоверно выше показателей здоровых небеременных на всех этапах проведения исследования. Однако, это увеличение может отражать процессы физиологической гиперкоагуляции, имеющей место при нормальном течении гестационного процесса.

Показатели длины агрегатов пациенток с наличием полиморфизма P1^{A1}/P1^{A2} гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa в значительной степени отличались от показателей здоровых беременных женщин 2 и 3 групп. Наглядно это иллюстрируют рис. 1, b, c. На изображении обращает на себя внимание увеличение ширины, высоты и плотности агрегатов Тр у пациенток, с полиморфизмом P1^{A1}/P1^{A2} в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa. Изменения в наибольшей степени выражены на этапе инкубации 15 и 30 минут.

При проведении сравнительного анализа показателей ширины тромбоцитарных агрегатов выявили достоверные различия во всех группах обследуемых женщин. Так у здоровых беременных женщин агрегаты имели больший диаметр в сравнении с показателями женщин контрольной группы, но не достигали показателей пациенток с генетической тромбофилией (табл. 2).

Также была исследована высота тромбоцитарных агрегатов. При сравнении результатов

A comparative analysis of the Pt aggregate widths demonstrated significant differences in all study groups. In healthy women, the aggregates had a greater diameter than those in the reference group women, but the greatest diameter of aggregates was found in women with hereditary thrombophilia (Table 2).

The height of Pt aggregates was also examined. A comparison of findings demonstrated significant differences in all groups (Table 3).

The SPM study of samples demonstrated that the number of aggregates in healthy women did not differ from those with hereditary thrombophilia. These findings were confirmed by a standard technique for evaluation of Pt aggregation activity (Born G.V.R. method). However, the study of geometric parameters of different exposures demonstrated the following: the longer the incubation period, the greater the difference between geometric parameters of the aggregates (e.g. height, length, and width). This tendency may be traced in Fig. 1.

Conclusion

The analysis of findings demonstrated that geometrical parameters of Pt aggregates in women with a normal course of pregnancy and labor were slightly higher than those in the reference group women. However, it may be due to hypercoagulation typical for normal pregnancy. At the same time, the aggregate

Таблица 3. Изменение высоты тромбоцитарных агрегатов в группах ($X \pm m$), мкм
Table 3. Changes in the height of thrombotic aggregates in groups ($X \pm m$), μm .

Time, min	Parameter in the groups of study		
	1 ($n=28$)	2 ($n=24$)	3 ($n=24$)
5	1.18 \pm 0.03	1.07 \pm 0.02	0.961 \pm 0.017
10	1.26 \pm 0.02	1.18 \pm 0.02	1.044 \pm 0.017
15	1.31 \pm 0.02	1.21 \pm 0.02	1.072 \pm 0.019
20	1.47 \pm 0.02	1.34 \pm 0.04	1.096 \pm 0.025
25	1.32 \pm 0.04	1.21 \pm 0.04	1.161 \pm 0.036
30	1.51 \pm 0.02	1.43 \pm 0.02	1.282 \pm 0.034

Примечание. $p < 0,01$ – между группами 1 и 2; между группами 1 и 3; между группами 2 и 3 для 5, 10, 15, 20, 30 мин. $p < 0,005$ – между группами 2 и 3 для 25 мин.

Note. $P < 0.01$ – between Groups 1 and 2; between Groups 1 and 3; between Groups 2 and 3 for 5, 10, 15, 20, 30 min. $P < 0.005$ – between Groups 2 and 3 for 25 min.

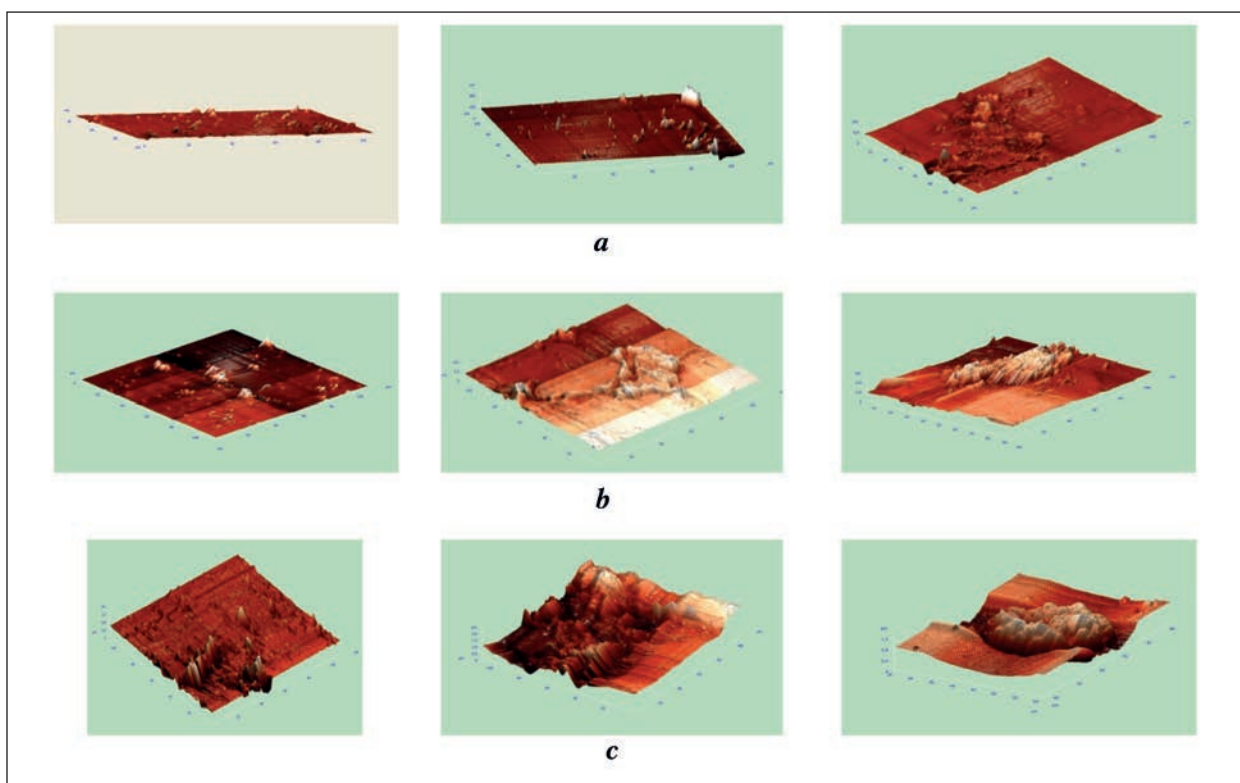


Рис. 1. 3D изображение агрегатов тромбоцитов в группах исследования.

Fig. 1. 3D image of thrombotic aggregates in the groups of study.

Note. Spontaneous aggregation, 5, 15, 30 min. *a* – in the reference group; *b* – in the healthy pregnant women; *c* – in the pregnant women with hereditary thrombophilia.

Примечание. Спонтанная агрегация на 5, 15, 30 мин. *a* – пациентки контрольной группы; *b* – здоровые беременные женщины; *c* – беременные с генетической тромбофилией.

также были выявлены достоверные отличия во всех группах (табл. 3).

Исследование препаратов с использованием сканирующего зондового микроскопа показало, что количество агрегатов у здоровых женщин и пациенток с генетической тромбофилией существенно не отличалось. Эти данные были подтверждены с помощью традиционной методики исследования агрегационной активности Тр методом Born G. V. R. Однако при исследовании геометрических показателей различных экспозиций выявили, что, чем дольше проходила инкубация

агрегатов в нормальной беременности, они меньше, чем те, которые обнаружены у пациенток с осложнениями беременности, вызванными тромбофилией.

Таким образом, наличие полиморфизма P1^{A1}/P1^{A2} в гене рецептора P1b/P1IIa способствует снижению порога ответа тромбоцитов и усиливает спонтанную агрегацию тромбоцитов.

Исследование продемонстрировало, что оценка спонтанной агрегации тромбоцитов позволяет оценить их естественную функциональную активность. Визуализация агрегатов предоставляет убедительные доказательства ускоренного роста агрегатов в тромботических осложнениях.

проб в термостате, тем сильнее различались геометрические показатели агрегатов (такие как высота, длина и ширина). Более наглядно данную тенденцию можно проследить на рис. 1.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что геометрические параметры агрегатов Тр женщин с физиологически протекающей беременностью и родами несколько выше показателей женщин контрольной группы. Однако, это может быть следствием повышения коагуляционного потенциала крови при физиологической беременности. Но в то же время размеры агрегатов при нормальной беременности не достигают геометрических показателей агрегатов пациентов с акушерскими осложнениями, обусловленными тромбофилией.

Таким образом, наличие полиморфизма P1A1/P1A2 в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa спо-

собствует снижению порога для тромбоцитарного ответа и усиливает спонтанную агрегацию Тр. Проведенное исследование показало, что изучение спонтанной агрегации Тр позволяет оценить их естественную функциональную активность. Визуализация агрегатов убедительно доказывает и иллюстрирует увеличение скорости образования агрегатов при тромботических осложнениях беременности. Метод СЗМ может быть использован с большой степенью надежности для фундаментальных исследований морфофункциональных свойств Тр, а также в клинико-лабораторной диагностике тромботических состояний различного генеза.

собствует снижению порога для тромбоцитарного ответа и усиливает спонтанную агрегацию Тр.

Проведенное исследование показало, что изучение спонтанной агрегации Тр позволяет оценить их естественную функциональную активность. Визуализация агрегатов убедительно доказывает и иллюстрирует увеличение скорости образования агрегатов при тромботических осложнениях беременности. Метод СЗМ может быть использован с большой степенью надежности для фундаментальных исследований морфофункциональных свойств Тр, а также в клинико-лабораторной диагностике тромботических состояний различного генеза.

Литература

1. Александров А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 22 (2): 96–106.
2. Main E.K. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22 (6): 511–516. <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283404e89>. PMID: 20978441
3. Баринов С.В., Медяникова И.В., Долгих В.Т. Оценка эффективности лечения массивных акушерских кровотечений. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-6-14>
4. Тимохова С.Ю., Голубцов В.В. Комплексные мероприятия по снижению перинатальной кровопотери. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 15–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-15-24>
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. М.: МИА; 2007: 1064.
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус преzens; 2011: 700.
7. Муратова А.Ю., Бондарь Т.П., Сафонова Л.Г. Показатели тромбоцитарного звена гемостаза в диагностике тромбофилий у беременных. *Клин. лаб. диагностика*. 2008; 9: 10b–10.
8. Хаспекова С.Г., Сироткина О.В., Шиманова Ю.В., Мазуров А.В. Вариации содержания гликопротеина IIb-IIIa (альфаIIb/бета3 интегрин) у здоровых доноров. Влияние на агрегационную активность тромбоцитов и эффективность действия аспирина. *Биомедицинская химия*. 2008; 54 (3): 361–371. PMID: 18712091
9. Бондарь Т.П., Мельченко Е.А. Использование сканирующей зондовой микроскопии для оценки состояния периферического звена эритронов у детей. *Вестн. Северо-Кавказского федерального университета*. 2013; 1 (34): 113–115.
10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G.; Copenhagen City Heart Study. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1(A2)/P1(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (4): 661–667. PMID: 12932598

Поступила 02.06.16

References

1. Aleksandrov A.A. Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevaniy s detstva: problemy, uspekhi. [Cardiovascular prevention from childhood: challenges and successes]. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012; 22 (2): 96–106. [In Russ.]
2. Main E.K. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22 (6): 511–516. <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283404e89>. PMID: 20978441
3. Barinov S.V., Medyanikova I.V., Dolgikh V.T. Otsenka effektivnosti lecheniya massivnykh akusherskikh krvotechenii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the efficiency of treatment for massive obstetric hemorrhage. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-6-14>. [In Russ.]
4. Timokhova S.Yu., Golubtsov V.V. Kompleksnyye meropriyatiya po snizheniyu perinatalnoi krvopoteri. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Comprehensive measures for reducing perinatal blood loss. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 15–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-15-24>. [In Russ.]
5. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi klinike: molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenii. [Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological clinic: molecular-genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2007: 1064. [In Russ.]
6. Radzinsky V.E. Akusherskaya agressiya. [Obstetric aggression]. Moscow: Mediabyuro Status prezents; 2011: 700. [In Russ.]
7. Muratova A.Yu., Bondar T.P., Safonova L.G. Pokazateli trombotsitarnogo zvena gemostaza v diagnostike trombofilii u beremennykh. [Platelet hemostatic parameters in the diagnosis of thrombophilias in pregnant women]. *Khimicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2008; 9: 10b–10. [In Russ.]
8. Khaspekova S.G., Sirotkina O.V., Shimanova Yu.V., Mazurov A.V. Variatsii soderzhaniya glikoproteina IIb-IIIa (alfaIIb/beta3) u zdorovykh donorov. Vliyanie na agregatsionnyuyu aktivnost trombotsitov i effektivnost deistviya aspirina. [Variations in glycoprotein iib-IIIa (iiib/b3-integrin) content in healthy donors. Influence on platelet aggregation activity and efficacy of aspirin action]. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2008; 54 (3): 361–371. PMID: 18712091. [In Russ.]
9. Bondar T.P., Melchenko E.A. Ispolzovanie skaniruyushchei zondovoi mikroskopii dlya otsenki sostoyaniya perifericheskogo zvena eritrona u detei. [The use of scanning probe microscopy for the assessment of children's peripheral level erythron]. *Vestnik Severo-Kavkazskogo Federalnogo Universiteta*. 2013; 1 (34): 113–115. [In Russ.]
10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G.; Copenhagen City Heart Study. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1(A2)/P1(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (4): 661–667. PMID: 12932598

Submitted 02.06.16

КИНЕТИКА МОЧЕВИНЫ В ОРГАНИЗМЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П. Н. Савилов^{1,3}, Т. Л. Алейникова²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра биохимии,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Тамбовская Центральная районная больница,
Россия, 392524, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-пригородное, ул. Полевая, д. 4

The Kinetics of Urea in the Body after Liver Resection in the Experiment

P. N. Savilov^{1,3}, T. L. Aleinikova²

¹ N. N. Burdenko Voronezh State Medical University,
10, Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia

² Department of Biochemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

³ Tambov Central District Hospital,
4, Polevaya Str., Pokrovsko-prigorodnoe 392524, Tambov District, Tambov Region, Russia

Цель. Изучить кинетику мочевины в организме после резекции печени в эксперименте

Материал и методы. Опыты проведены на 45 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени (РП) проводили под эфирным наркозом, удаляя 15–20% от массы органа. Исследовали содержание мочевины в биологических жидкостях (артериальная кровь, кровь v. porta, v. hepatica, v. renalis, желчь холедоха, моча) и тканях висцеральных органов (щитовидная железа, легкие, сердце, печень, почки, селезенка, желудок, кишечник) на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП.

Результаты. РП, снижая концентрацию мочевины в крови v. hepatica, не приводит к аналогичным изменениям в артериальной крови. Это сопровождается увеличением ее реабсорбции в почках и повышением концентрации в крови v. porta, которое в зависимости от сроков послеоперационного периода достигается либо снижением экскреции мочевины в просвет тонкого кишечника, либо увеличением ее образования энтероцитами с дальнейшим поступлением метаболита в портальный кровоток. Если на 3-и сутки после РП поступление мочевины из гепатоцитов в желчевыводящую систему печени не изменялось, то на 7-е сутки оно увеличивалось, а на 14-е тормозилось. РП не вызывала изменения содержания мочевины в ткани желудка, но приводило к увеличению ее концентрации в ткани двенадцатиперстной и толстой кишок. Не влияя на содержание мочевины в сердечной мышце, РП вызывала увеличение ее концентрации в легких и щитовидной железе на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. На фоне отсутствия аналогичных изменений в артериальной крови это указывает на стимуляцию образования мочевины клетками этих органов или на ретенционную задержку метаболита в них.

Заключение. РП не только изменяет кинетику мочевины в органах портальной системы, но и активирует внепеченочные механизмы, направленные на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови в результате нарушения ее поступления из оперированного органа в центральный кровоток.

Ключевые слова: резекция печени; мочевина; висцеральные органы; кровь; желчь; моча

Purpose. To study urea kinetics in the body after liver resection in the experiment

Material and Methods. Experiments were carried out on 45 white female rats weighing between 180 g and 220 g. Liver resection (LR) was performed under ester anesthesia, wherein 15–20% of the organ weight was removed.

Адрес для корреспонденции:

Павел Савилов
E-mail: p_savilov@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Pavel Savilov
E-mail: p_savilov@mail.ru

Original Observations

Urea content was studied in biological fluids (arterial blood, venous – v.porta, v.hepatica, v.renalis – blood, choledochal bile, urine), and tissues of visceral organs (the thyroid gland, lungs, heart, liver, kidneys, spleen, stomach, intestine) on days 3, 7, and 14 after LR.

Results. LR, while reducing the urea content in the v. hepatica blood, does not lead to similar changes in the arterial blood. This is accompanied by increased urea re-absorption in kidneys and higher v.porta blood urea content, which, depending on the postoperative time, results either from reduced urea excretion into the small intestine lumen or from its greater production by enterocytes followed by metabolite intake into the portal blood flow. The urea intake from hepatocytes into the hepatic bile ducts did not change on day 3 after LR; however, it increased on day 7 and slowed down on day 14. LR caused no changes in the gastric tissues urea content; nevertheless, it led to its increased content in the duodenal and colonic tissues. Without affecting the cardiac muscle urea content, LR entailed its increase in the lungs and thyroid gland on postoperative days 3, 7, and 14. At the background of absence of similar changes in the arterial blood data indicates promotion of urea production by the cells of these organs or metabolite retention therein.

Conclusions. LR not only changes urea kinetics in the portal system organs, but also activates extrahepatic mechanisms aimed at preventing development of the arterial blood urea deficit because of its abnormal intake from the resected organ into the central blood flow.

Key words: liver resection; urea; visceral organs; blood; bile; urine

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-23-31

Введение

Одним из конечных продуктов белкового обмена у млекопитающих является аммиак. Увеличение его концентрации оказывает токсическое действие как на клетки [1, 2], так и организм в целом [3, 4]. Одним из основных путей нейтрализации аммиака является его необратимое связывание через синтез мочевины [5], который происходит в гепатоцитах перипортальной зоны дольки печени [6], где обнаружен полный набор ферментов орнитинового цикла Кребса-Хенселяйта [1], включая аргиназу. Данный фермент катализирует последнюю реакцию цикла- гидролитическое расщепление синтезированного в нем аргинина с ресинтезом орнитина и образованием мочевины [5]. Поскольку аргиназа обнаружена не только в печени, но и других органах и тканях млекопитающих [7], то можно говорить о «внепеченочном» образовании мочевины, при котором не происходит нейтрализации аммиака. Между тем различная активность аргиназы в тканях [7], позволяет ожидать неодинаковый вклад каждого органа в формирование физиологической концентрации мочевины в крови. Однако, как это происходит в реальности у здорового и больного организма в настоящее время неизвестно. Целью настоящего исследования явилось изучение кинетики мочевины в организме после резекции печени в эксперименте.

Материал и методы

Опыты проведены на 45 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени проводили под эфирным наркозом, путем удаления электроножом части левой доли, что составляло 15–20% от массы органа. Животные были разделены на 4 серии опытов: 1 серия – интактные животные (норма), 2, 3 и 4 серии – животные исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и

Introduction

One of the end products of protein metabolism in mammals is ammonia. The increase in its concentration has a toxic effect on cells [1, 2] and the whole organism [3, 4]. One of the main ways of neutralization of ammonia in mammals is its irreversible binding through synthesis of urea [5] that occurs in hepatocytes of the periportal zone of liver lobules [6], where a complete set of enzymes of Krebs-Henseleit ornithine cycle [1], including arginase, is found. This enzyme catalyzes the last reaction of the cycle: the hydrolytic cleavage of arginine synthesized therein accompanied with ornithine re-synthesis and production of urea [5]. Since arginase was detected not only in the liver, but also in other mammalian organs and tissues [7], one can speak of «extra-hepatic» synthesis of urea wherein ammonia neutralization does not take place. Different arginase activity in tissues of mammals [7] allows expecting a different contribution of each organ to the formation of physiological concentration of urea in the blood. However, it is currently unknown how it happens in reality in the healthy and sick body. The aim of the present study was to investigate the kinetics of urea in the body after liver resection in the experiment.

Materials and Methods

The experiments were performed on 45 albino female rats weighing 180–220 g. Liver resection was performed under ether anesthesia by removing, with an electrotherm, a part of the left lobe that was 15–20% by weight of organ. The animals were divided into 4 series of experiments: series 1 – intact animals (norm), series 2, 3 and 4 – the animals investigated, respectively, on the 3rd, 7th, and 14th day after LR. The objects of the study were: thyroid, lungs, heart, left and middle lobe of the liver, spleen, stomach, duodenum, colon, kidneys, arterial blood (aorta), venous blood (v.porta, v.hepatica, v.renalis), bile, and urine. Blood sampling was performed in animals previously anes-

14-е сутки после резекции печени. Объектами исследования служили: щитовидная железа, легкие, сердце, левая и средняя доли печени, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), толстая кишка, почки, артериальная кровь (аорта), венозная кровь (v. porta, v. hepatica, v. renalis), желчь и моча. Забор крови осуществляли у предварительно наркотизированных животных гепаринизированными инсулиновыми шприцами в следующей последовательности: v. hepatica — v. porta — v. renalis — aorta. В дальнейшем рассчитывали артерио-венозную разницу по мочевины: между артериальной кровью и кровью печеночных вен (hABP); между артериальной кровью и кровью почечной вены (rABP); артерио-портальную разницу (АПР) — между артериальной кровью и кровью портальной вены и порто-венозную разницу (ПВР) — между кровью портальной и печеночных вен. После забора крови из сосудов производили перфузию органов охлажденным 0,145M раствором KCl. Животных забивали декапитацией на фоне этиминального наркоза (40 мг этиминала-Na/kg массы). Отмытые от крови органы извлекали, замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоде в течение 30 минут, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Для получения мочи, животного помещали на 2–4 часа в клетку-пенал, а в пробирки, предназначенные для этой цели, предварительно вносили 0,1 мл 60% раствора ТХУ для подавления уреазной активности мочи. Пробу мочи для определения мочевины разводили в 100 раз, что учитывали при расчете полученного показателя. Содержание мочевины в крови, тканях, желчи и моче определяли диацетилмоноксимовым методом [8]. Содержание мочевины выражали в ткани ммоль/кг влажной ткани, в биологических жидкостях (кровь, желчь, моча) в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учетом критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистический анализ проводили с помощью персонального компьютера с использованием программ «Staistica 5.5» и «Microsoft Exel XP». Различия в сериях опытов считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, в норме содержание мочевины в крови v. hepatica достоверно превышает аналогичный показатель артериальной крови и крови v. porta, соответственно, на 25 и 58%. Поэтому hABP и ПВР по мочевины являются отрицательными величинами, указывая на инкрецию мочевины интактной печенью в кровоток. Это согласуется с современными представлениями о печени, как главном органе мочевинообразования у млекопитающих [1]. В отличие от крови v. hepatica, концентрация мочевины в желчи холедоха достоверно не отличалась от аналогичного показателя в крови портальной вены, но по сравнению с артериальной кровью и кровью v. hepatica была снижена, соответственно, на 19 и 35% (табл. 1). С учетом существования у млекопитающих пече-

thetized using heparinized insulin syringes in the following sequence: v.hepatica — v.porta -v. renalis-aorta. Thereafter, the arteriovenous difference for urea was calculated between blood and arterial blood of the hepatic veins (hAVD), between arterial blood and the blood of the renal vein (rAVD); arterio-portal difference (APD) — between arterial blood and the blood of the portal vein, and portovenous difference (PVD) — blood between portal and hepatic veins. After blood sampling from vessels, perfusion of organs with chilled 0.145 M solution KCl was carried out. The animals were sacrificed by decapitation at the background of etaminal anesthesia (40 mg etaminal-Na/kg). Washed from the blood, the organs were removed, frozen in liquid nitrogen, comminuted, and the resultant powder was used to prepare 10% homogenate in 60% trichloroacetic acid solution. The homogenate was extracted with cold for 30 minutes and centri-fuged at 3000 rpm for 10 min.

To receive urine, the animal was placed for 2–4 hours in a cage-container, and 0.1 ml of 60% trichloroacetic acid was previously added into tubes designated for this purpose, in order to suppress urease activity of urine. A urine sample for determination of urea was diluted 100 times that was taken into account when calculating the resulting figure. The content of urea in the blood, tissues, bile, and urine were determined by the diacetylation method [8]. The content of urea was expressed in mmol/kg wet tissue for tissue, and in mmol/L for biological fluids (blood, bile, urine). The results were processed statistically by Student's *t*-test and Wilcoxon-Mann-Whitney test. Statistical analysis was performed using a personal computer with the help of programs «Staistica 5.5» и «Microsoft Exel XP». The differences in the series of experiments were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

As can be seen from table 1, the normal content of urea in the v.hepatica blood significantly exceeds the same indicator in the arterial blood and v.porta blood, respectively, by 25% and 58%. So, hAVD and PVD for urea are negative values, indicating urea incretion by the intact liver into the bloodstream. This is consistent with contemporary ideas of liver as the main organ the synthesis of urea in mammals [1]. Unlike v.hepatica blood, the concentration of urea in the common duct bile did not differ significantly from the similar index in v. porta blood, but compared to arterial and v. hepatica blood it was reduced, respectively, by 19% and 35% (table 1). Taking into account the existence in mammals of the enterohepatic circulation of urea [9] and its ability to transcend the biological membranes [10], comparison of the results suggests a different nature of urea in v.hepatica the blood and common duct bile. This is indicated by a significant difference between the urea content in the bile of the common bile duct and arterial blood found in healthy rats (table 1). On this basis, we can assume that mainly urea produced by hepatocytes in the Krebs cycle ornithine will be supplied to v.hepatica blood, whereas mainly urea deliv-

Original Observations

Таблица 1. Содержание мочевины (ммоль/л) в крови, желчи, моче после резекции печени ($M \pm m$)
Table 1. The content of urea in the blood, bile and urine (mmol/l) after resection of liver ($M \pm m$)

Object research	Intact animals (norm) $n=10$	The urea content in the days of study, $n=10$		
		3 ^d	7 th	14 th
Blood (aorta)	3.40±0.12	3.55±0.37	4.06±0.19*	3.04±0.21
Blood v. hepatica	4.25±0.15**###	3.07±0.13*###	4.19±0.24###	3.34±0.21*
Blood v. porta	2.71±0.13	3.91±0.33*	3.37±0.27*	3.81±0.26*
Bile (Choledoch)	2.78±0.11**,#	2.92±0.11###	3.21±0.12**,**,#	2.47±0.13**,**,#
hABP (hAVD)	-0.83±0.11	#	#	#
PVD	-1.22±0.38	0.92±0.23	#	0.64±0.18
APD	0.74±0.14	-0.42±0.12	0.88±0.15	-0.85±0.21
Blood v. renalis	2.63±0.19**	3.39±0.23*	3.84±0.31*	3.01±0.22
rABP (rAVD)	0.77±0.08	#	#	#
Urine	34.61±3.31	24.32±3.12*	40.63±5.72	31.51±6.63

Примечание. Здесь и для табл. 2: Object research – объект исследования; Intact animals (norm) интактные животные (норма); The urea content in the days of study – содержание мочевины по дням исследования. Blood – кровь; Bile (Choledoch) – желчь (холедоха); Urine – моча; hABP и rABP – соответственно печеночная и почечная артерио-венозные разницы по мочеине. PVD – порто-венозная разница по мочеине; APD – артерио-портальная разница по мочеине; # – различие недостоверно: **,## и ### – $p < 0,05$, достоверность различий в данной серии опытов по сравнению с артериальной кровью, кровью v. hepatica и кровью v. porta соответственно; * – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с нормой

Note. hABP и rABP – accordingly, hepatic and renal arterio-venous difference for urea; PVD – porto-venous difference for urea; APD – arterio-potyal difference for urea; # – the difference unreliable; **,## and ### – $P < 0.05$ significance of differences in this series of experiments compared to data obtained with arterial blood, blood v. hepatica and blood v. porta respectively; * – $P < 0.05$, significance of differences compared to the norm.

ночно-кишечного кругооборота мочевины [9] и ее способности легко преодолевать биологические мембраны [10], можно говорить о различной природе мочевины в крови v. hepatica и желчи холедоха. На это указывает и достоверное различие между содержанием мочевины в желчи холедоха и артериальной крови, выявленное у здоровых крыс (табл.1). Исходя из этого, можно полагать, что в кровь v. hepatica будет поступать преимущественно мочеина, образованная гепатоцитами в орнитинном цикле Кребса-Хенселяйта, тогда как в желчные капилляры преимущественно выделяется мочеина, доставленная с кровью v. porta.

Как видно из табл. 1, концентрация мочевины в крови v. porta и v. renalis была, соответственно, на 21 и 23% ниже чем в артериальной крови, поэтому АПР и rABP по мочеине были положительными величинами. Первой причиной этого следует рассматривать секрецию части «артериальной» мочевины в просвет органов желудочно-кишечного тракта. Причиной второй – экскрецию мочевины из организма с мочой, где концентрация данного метаболита, благодаря концентрационной способности почечных канальцев [11], в 10 раз превосходит аналогичный показатель в артериальной крови (табл. 1).

Как видно из табл. 2, у здоровых животных в тканях исследованных висцеральных органов максимальная концентрация мочевины отмечена в почках, минимальная в щитовидной железе. В свою очередь, концентрация мочевины в легочной ткани достоверно не отличалась от аналогичного показателя в сердечной мышце: не было обнаружено различия и между концентрациями мочевины в исследуемых долях печени здоровых

ered by v.porta blood will be excreted into bile capillaries.

As can be seen from the table.1, the concentration of urea in the v.porta v and. renalis blood was, respectively, 21% and 23% lower than in the arterial blood, so APD and rAVD of urea were positive values. The first reason would be secretion of a part of 'arterial' urea into the gastrointestinal lumen. The second reason is urea excretion from the body with urine, where the concentration of this metabolite, due to the concentrating ability of the renal tubules [11], is 10 times higher than the same indicator in the arterial blood (table 1).

As can be seen from the table 2, in healthy animals' tissues of visceral organs studied, the maximum urea concentration was noted in the kidneys, and the minimal – in the thyroid gland. In turn, urea concentration in the tissue of lungs did not reliably differed from that of the cardiac tissue: no difference was found in the urea concentration in the healthy animals' liver lobes studied lobes (table 2). In the intestine, urea concentration of in the colon tissue was reliably lower than its content in the walls of the stomach and duodenum, respectively, by 20% and 18% (table 2). Comparison of the results obtained allows speaking about the original difference of urea kinetics in the organs of mammals, which is associated not only with different speed of its generation therein, but, most likely, with different permeability of the histohemataical barrier of their tissues for this metabolite.

The use of liver resection caused a decrease in the concentration of urea in the v.hepatica blood on the 3^d and 14th postoperative day, respectively, by 28% and 21%, whereas its content in the arterial

животных (табл. 2). В органах желудочно-кишечного тракта концентрация мочевины в стенке толстой кишки, было достоверно ниже ее содержания в стенках желудка и ДПК, соответственно, на 20 и 18% (табл. 2). Сопоставление полученных результатов позволяют говорить об исходном различии кинетики мочевины в органах млекопитающих, которое связано не только с неодинаковой скоростью ее образования в них, но, вероятно, с различной проницаемостью гистогематического барьера их тканей для данного метаболита.

Применение резекции печени вызывало снижение концентрации мочевины в крови *v. hepatica* на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно, на 28 и 21%, тогда как ее содержание в артериальной крови не изменялось (табл. 1). Кратковременная нормализация концентрации мочевины на 7-е сутки послеоперационного периода сопровождалось ее увеличением на 19% в артериальной крови (табл. 1). Несмотря на это, hABP по мочеине оставалась недостоверной во все сроки наблюдений (табл. 1). Это указывает на нарушение инкреции мочевины из оперированной печени в кровоток. В желчи холедоха концентрация мочевины на 3-и сутки после резекции печени оставалась в пределах нормы, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в артериальной крови и крови *v. hepatica* (табл. 1). Сопоставление полученных результатов показывает, что на 3-и сутки послеоперационного периода снижение инкреции мочевины из печени в кровоток происходит на фоне сохранения ее выделения гепатоцитами в желчные капилляры. На 7-е сутки после резекции печени поступление мочевины из ее клеток в желчные капилляры возрастало, на что указывает увеличение ее содержания в желчи холедоха на 15% (табл. 1). Вероятно, это достигалось за счет «портальной» мочевины, о чем свидетельствует отрицательная корреляция ($r=-0,88, p<0,05$) между содержанием мочевины в желчи холедоха и крови *v.porta*. Между тем, снижение на 12% концентрации мочевины в желчи к 14-м суткам после резекции печени на фоне ее повышенного поступления к оперированному органу с кровью *v. porta* (табл. 1), позволяет говорить о торможении поступления мочевины из гепатоцитов в желчные капилляры.

Если в артериальной крови содержание мочевины после резекции печени существенно не изменялось, то в крови *v. porta* она превышала норму на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно на 45, 25 и 41% (табл. 1). Благодаря этому ПВР по мочеине на 3-и и 14-е сутки исследования становилась положительной величиной (табл. 1). С учетом появления у оперированных животных преобладания концентрации мочевины в *v. porta* над аналогичным показателем в желчи, можно говорить о ретенции «портальной»

blood remained was not changing (table 1). Short-term normalization of urea concentration on the 7th day of the postoperative period was accompanied by its 19% increase in the arterial blood (table 1). Despite this, hAVD for urea remained unreliable at all observation times (table 1). This indicates disturbed incretion of urea from the operated liver into the blood flow. In the common duct bile, the urea concentration on day 3 after LR remained within the normal range without reliable difference from the similar indicator in the arterial blood and *v. hepatica* blood (table 1). A comparison of the results shows that on the 3rd postoperative day, decreased urea incretion from the liver into the blood flow takes place against the background of its intact release by hepatocytes into bile capillaries. On the 7th day liver resection, flow of urea from its cells into the bile capillaries increased as evidenced by increase of its content in the bile of the common bile duct by 15% (table 1). This was, probably, due to «portal» urea, which is supported by a negative correlation ($r=0,88, P<0,05$) between the urea content in the bile of the common bile duct and *v. porta* blood. Meanwhile, a (12%) decline of urea concentration of in the bile by day 14 after liver resection against the background of its increased inflow to the operated organ with *v. porta* blood (table 1) suggests inhibition of urea inflow from hepatocytes into bile capillaries.

Whereas the arterial blood urea content after liver resection did not significantly changed, it was above normal in *v. porta* on days 3, 7, and 14 after liver resection, respectively, by 45%, 25%, and 41% (table 1). Due to this, PVD for urea on the 3rd and 14th days of the study was a positive value (table 1). Taking into account the occurrence in the operated animals of predominance of urea concentration in *v. porta* blood vs. similar figure in the bile, we can speak about 'portal' urea retention in the liver part remaining after resection. This, along with decreased incretion of urea from the operated liver into the blood, must lead to its accumulation in the organ part remaining after resection. However, on the 3rd day after liver resection, the content of urea in the left and middle lobes of the liver was reduced, respectively, by 11% and 15%, whereas on the 7th and 14th days of the study it was within the normal range (table 2). This discrepancy can be explained by two factors: firstly, by urea synthesis dysfunction of hepatocytes, which was detected after liver resection [12]; secondly, by urea drop from the free into the bound state. This process is one of the mechanisms of cell adaptation to the action of an extreme irritant [13] and represents urea interaction both with lipoproteins of subcellular organelles' membranes [14] and with enzymes [15], resulting in alteration of the catalytic properties of the latter.

The formation of negative APD for urea after liver resection (table 1) indicates stimulation by a

Original Observations

Таблица 2. Содержание мочевины (ммоль/кг влажной ткани) в висцеральных органах после резекции печени ($M \pm m$)Table 2. The urea content (mmol/kg wet tissue) in visceral organs after liver resection ($M \pm m$)

Object research	Intact animals (norm) $n=15$	The urea content in the days of study, $n=10$		
		3 ^d	7 th	14 th
Thyroid gland	2.73±0.15	4.41±0.22*	4.24±0.21*	3.53±0.30*
Lungs	2.91±0.20	3.77±0.23*	3.75±0.19*	4.07±0.43*
Heart	3.47±0.11	3.56±0.30	3.75±0.28	3.47±0.41
LLL	4.83±0.14	4.34±0.22*	5.01±0.19	4.63±0.24
MLL	4.64±0.16	3.91±0.21*	4.49±0.24	4.75±0.24
Stomach	3.70±0.20	3.31±0.12	3.82±0.26	3.94±0.32
Duodenum	3.68±0.13	4.40±0.21*	3.79±0.21	3.63±0.30
Colon	3.03±0.21	3.96±0.15*	3.78±0.44	4.12±0.30*
Spleen	3.31±0.16	3.77±0.27	3.62±0.20	3.36±0.21
Kidneys	11.2±1.01	12.5±0.77	11.9±0.65	15.9±1.13*

Примечание. Thyroid gland – щитовидная железа; Lungs – легкие; Heart – сердце; LLL – левая доля печени; MLL – средняя доля печени; Stomach – желудок; Duodenum – двенадцатиперстная кишка; Colon – толстая кишка; Spleen – селезенка; Kidneys – почки. * ($p < 0,05$) – достоверность различий по сравнению с нормой.

Note. LLL – the left lobe of the liver, MLL – middle lobe of the liver. * – $P < 0.05$, significance of differences compared to the norm.

ной» мочевины в оставшейся после резекции части печени. Наряду с уменьшением инкреции мочевины из оперированной печени в кровь, это должно приводить к ее накоплению в оставшейся после резекции части органа. Однако, на 3-и сутки после резекции печени содержание мочевины в левой и средней долях печени было снижено, соответственно, на 11 и 15%, тогда как на 7-е и 14-е сутки исследования находилось в пределах нормы (табл. 2). Такое несоответствие объясняется двумя факторами. Во-первых, нарушением мочевиносинтетической функции гепатоцитов, обнаруженное после резекции печени [12]; во-вторых, переходом мочевины из свободного в связанное состояние. Данный процесс является одним из механизмов адаптации клетки к действию чрезвычайного раздражителя [13] и представляет собой взаимодействие мочевины как с липопротеидами мембран субклеточных органелл [14], так и с ферментами [15], что приводит к изменению каталитических свойств последних.

Формирование после резекции печени отрицательной АПР по мочеине (табл. 1) указывает на стимуляцию операционным вмешательством инкреции мочевины органами желудочно-кишечного тракта в порталный кровоток, особенно на 14-е сутки послеоперационного периода. Как видно из табл. 2, в ткани желудка концентрация мочевины после резекции печени не изменялась, но увеличивалась на 20% в ткани ДПК. Если учесть, что в энтероцитах тонкого кишечника недавно обнаружен полный набор ферментов орнитинового цикла Кребса-Хенселяйта [1], то можно говорить о его стимуляции в указанный период наблюдений. В отличие от ДПК, в стенке толстой кишки увеличение концентрации мочевины отмечено на 3-и и 14-е сутки после резекции печени, соответственно на 31 и 36% (табл.2). Причиной этого следует рассматривать торможение ее экстре-

surgical intervention of urea gastrointestinal increment into the portal blood flow, especially on the 14th day of the postoperative period. As can be seen from table 2, the concentration of urea after liver resection did not change in the stomach tissue while it increased by 20% in the tissue of duodenum. In view of the recently detected complete set of enzymes of the Krebs-Henseleit ornithine cycle in the small intestine enterocytes [1], we can speak about its stimulation during the said observation period. Contrary to duodenum, in the colon wall, the increase of urea concentration was found on days 3 and 14 day after liver resection by 31% and 36%, respectively (table 2). This should be seen as the result of inhibition of its secretion into the colon lumen. In normal conditions, secreted into the intestinal lumen, urea, subjected to the effect of intestinal microflora urease, secretes ammonia actively involved in the work of their proton pump that provides energy to microorganisms [9].

Since liver resection promotes arginase activity of splenocytes [16], a change in the splenic urea concentration had been reasonably expected. However, it remained within the normal limits on postoperative days 3 and 14 (table 2), which suggests either its increased inflow into v. porta blood, or its transition from the free into the bound state. The latter explains the lack of urea accumulation by splenocytes on the 7th day after liver resection, when its increased content in arterial blood was noted. Since urea diffusing through a tissue barrier easily alternates between the free and bound state [17], involvement of this mechanism in stabilizing urea concentration in operated body's splenocytes within the normal range, irrespectively of its content in the arterial blood, cannot be excluded.

As can be seen from the table 1, on the 3rd day after liver resection, a 30% decrease of urea concentration in urine was accompanied with its 29%

ции в просвет данного органа. В обычных условиях, секретированная в просвет кишечника мочевины, подвергаясь воздействию уреаз кишечной микрофлоры, выделяет аммиак, принимающий активное участие в работе протонной помпы, обеспечивающей энергией микроорганизмы [9].

Поскольку резекции печени стимулирует аргиназную активность спленоцитов [16], то можно было ожидать изменения концентрации мочевины в селезенке. Однако, она оставалась в пределах нормы на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). Это дает основание предположить либо ее повышенное поступление в кровь *v. porta*, либо переход из свободного в связанное состояние. Последнее объясняет отсутствие накопления мочевины спленоцитами на 7-е сутки после резекции печени, когда отмечено увеличение ее содержания в артериальной крови. Поскольку мочевина, диффундируя через гистогематический барьер, легко переходит из свободного в связанное состояние и наоборот [17], то нельзя исключить участие этого механизма в стабилизации в пределах нормы концентрации мочевины в спленоцитах оперированного организма, независимо от ее содержания в артериальной крови.

Как видно из табл. 1, на 3-и сутки после резекции печени снижение на 30% концентрации мочевины в моче сопровождалось ее увеличением на 29% в крови *v. renalis*. Это свидетельствует о повышенной реабсорбции данного метаболита из почечных канальцев в указанный период наблюдений. На 7-е сутки послеоперационного периода скорость реабсорбции мочевины в почках, видимо, нормализовалось. На это указывает восстановление концентрации мочевины в моче (табл. 1). Между тем, на 7-е сутки после резекции печени обнаружено увеличение концентрации мочевины в артериальной крови и крови *v. renalis*, соответственно на 19 и 46% (табл. 1). Такое несоответствие можно объяснить стимуляцией образования мочевины клетками почечных канальцев с ее дальнейшей инкрецией в кровоток. Можно справедливо полагать, что данный механизм является одной из причин отсроченного накопления мочевины почками на 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). В почках не обнаружена мРНК, кодирующая образование карбамоилфосфатсинтетазы-I [18], отвечающей за вовлечение аммиака в синтез мочевины [5]. Поэтому, несмотря на наличие в клетках почечных канальцев аргиназы [19], можно говорить об образовании нефроцитами мочевины не сопряженного с нейтрализацией аммиака.

Как видно из табл. 2, резекция печени не вызвала достоверных изменений содержания мочевины в сердечной мышце. В легочной ткани ее концентрация на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода превышала норму, соответ-

increase the *v. renalis* blood. This is indicative of increased reabsorption of the metabolite from renal tubules during the said observation period. On the 7th postoperative day, the rate of urea reabsorption in the kidneys became apparently normal. This is indicated by the recovery of urea concentration in urine (table 1). Mean-while, on the 7th day after liver resection, showed an increase of urea concentration in arterial blood and *v. renalis* blood by 19% and 46%, respectively, was established (table 1). This discrepancy can be explained by promotion of urea production by renal tubules' cells and its further incursion into the blood flow. It can be reasonably assumed that this mechanism is one of the reasons for delayed accumulation of urea in kidneys 14 days postoperatively (table 2). In kidneys, mRNA that encodes generation of carbamoyltransferase – I [18] responsible for the involvement of ammonia in the urea synthesis was not found [5]. Therefore, despite the presence of arginase in the cells of renal tubules [19], it is possible to speak about urea production of by nephrocytes, which is not accompanied with ammonia neutralization.

As can be seen from table 2, LR did not cause reliable changes in the urea concentration in the heart muscle. In the lung tissue, its concentration on the 3rd, 7th, and 14th postoperative day was above normal by 30%, 29%, and 40%, respectively (table 2). Given the presence of lung tissue's arginase activity [7], we can speak about stimulation of urea production therein after liver resection. In turn, mapping the dynamics of changes in the concentration of urea in the lungs and arterial blood after liver resection indicates its retention latency in the lung tissue.

Without exerting a significant influence on the concentration of urea in arterial blood (table 1), LR caused its increase in thyroid tissue on the 3rd, 7th, and 14th postoperative day, by 62%, 55%, and 28%, respectively (table 2). The lack in the available scientific literature of data about the presence of arginase activity in thyrocytes makes one think about distortion of urea diffusion from blood thyrocytes after liver resection as the cause of its accumulation by the thyroid tissue. It cannot be excluded that urea accumulation in the thyroid gland, along with activation of ammonia neutralization reactions therein in the conditions of postoperative hyperammonemia [20], is one of the reasons for reduced hormonal activity of thyrocytes after liver resection that has been detected earlier.

Conclusion

Thus, resection of normal liver alters the kinetics of urea in the body. On the one hand, this is due to the activation of extrahepatic mechanisms aimed at preventing development of urea deficiency in the arterial blood against the background of its distorted

венно, на 30, 29 и 40% (табл. 2). Если учесть наличие у легочной ткани аргиназной активности [7], то можно говорить и стимуляции образования в ней мочевины после резекции печени. Сопоставление динамики изменения концентрации мочевины в легких и артериальной крови после резекции печени указывает на ее ретенционную задержку в легочной ткани.

Не оказывая существенного влияния на концентрацию мочевины в артериальной крови (табл. 1), резекция печени вызывала ее увеличение в ткани щитовидной железы на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно на 62, 55 и 28% (табл. 2). Отсутствие в доступной научной литературе сведений о наличии аргиназной активности в тироцитах, заставляет думать о нарушении диффузии мочевины из тироцитов в кровь после резекции печени, как причину ее накопления тканью щитовидной железы. Нельзя исключить, что накопление в щитовидной железе мочевины, наряду с активацией в ней реакций по нейтрализации аммиака в условиях послеоперационной гипераммониемии [20], является одной из причин обнаруженного ранее снижения гормональной активности тироцитов после резекции печени.

Заключение

Таким образом, резекция здоровой печени изменяет кинетику мочевины в организме. С од-

ной стороны, это связано с активацией внепеченочных механизмов, направленных на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови на фоне нарушения ее синтеза гепатоцитами и снижения поступления мочевины из оставшейся после резекции части печени в центральный кровоток. С другой стороны, это функционально-метаболические изменения, возникающие в органах при адаптации организма к операционной агрессии. В результате изменяется не только проницаемость гистогематического барьера для мочевины, а также кинетика и образование данного метаболита в них. Этим и объясняется обнаруженное в послеоперационном периоде несоответствие изменения концентрации мочевины в висцеральных органах изменениям ее содержания в артериальной крови.

ной стороны, это связано с активацией внепеченочных механизмов, направленных на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови на фоне нарушения ее синтеза гепатоцитами и снижения поступления мочевины из оставшейся после резекции части печени в центральный кровоток. С другой стороны, это функционально-метаболические изменения, возникающие в органах при адаптации организма к операционной агрессии. В результате изменяется не только проницаемость гистогематического барьера для мочевины, а также кинетика и образование данного метаболита в них. Этим и объясняется обнаруженное в послеоперационном периоде несоответствие изменения концентрации мочевины в висцеральных органах изменениям ее содержания в артериальной крови.

Литература

1. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: ЛКИ; 2008: 288.
2. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэксcretирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>
3. Решетняк В.И. Печеночно-клеточная недостаточность. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>
4. Савилов П.Н. Роль и место гипербарической оксигенации при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>
5. Северин Е.С., Алеиникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: МИА; 2008.
6. Савилов П.Н. Глутаминовый цикл печени после ее резекции. *Вопросы биол. мед. фармацевт. химии*. 2010; 8 (7): 53–59.
7. Мансурова И.Д., Калетина Л.Г. Энзимграмма сыворотки крови и распределение ферментов в структурах гепатоцита. В кн.: *Блюгер Е.Ф. (ред.)*. Успехи гепатологии. Рига: РМИ; 1971: 80–90.
8. Richterrich D. Clinical chemistry. N.-Y.: Academia Press; 1962: 19.
9. Эве К., Карбах У. Функции желудочно-кишечного тракта. В кн.: *Шмидт П., Тевс Г. (ред.)*. Физиология человека. т.3. М.: Мир; 2012: 740–784.
10. Владимиров Ю.А., Проскураева Е.В. Лекции по биофизике. М.: Академкнига; 2007.
11. Детъен П. Физиология почек. В кн.: *Шмидт П., Тевс Г. (ред.)*. Физиология человека. т.3. М.: Мир; 2012: 785–811.
12. Савилов П.Н. Состояние аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов после резекции печени в эксперименте. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2002; 4: 11–13. PMID: 12638422
13. Савилов П.Н. Гипероксический саногенез при резекции печени. *Таврический мед.-биол. вестник*. 2012; 15 (3, ч.2): 374.
14. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Броницкая З.Г. Биохимические механизмы кислородной интоксикации. Ростов-на-Дону: РГУ; 1980: 116.

References

1. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G. Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ammiaka. Moscow: LKI; 2008: 288. [In Russ.]
2. Savilov P.N., Molchanov D.V. Vliyanie giperbaricheskoi oksigenatsii na ammiakexkretiruyushchuyu funktsiyu pochek pri rezektsii pecheni v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>. [In Russ.]
3. Reshetnyak V.I. Pechenочно-kletochnaya nedostatochnost. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Hepatocytic insufficiency. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>. [In Russ.]
4. Savilov P.N. Rol i mesto giperbaricheskoi oksigenatsii pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role and place of hyperbaric oxygenation in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>. [In Russ.]
5. Severin E.S., Aleinikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A. Biologicheskaya khimiya. [Biological chemistry]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008. [In Russ.]
6. Savilov P.N. Glutaminovyyi tsikl pecheni posle ee rezektsii. [Liver glutamic cycle after resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2010; 8 (7): 53–59. [In Russ.]
7. Mansurova I.D., Kaletina L.G. Enzimogramma sывorotki krovi i raspredelenie fermentov v strukturakh gepatosita. V kn.: *Blyuger E.F. (red.)*. Uspexhi gepatologii. [Enzymogramme of serum enzymes and distribution structures in hepatocyte. In: *Blyuger E.F. (ed.)*. Advances of hepatology]. Riga: RMI; 1971: 80–90. [In Russ.]
8. Richterrich D. Clinical chemistry. N.-Y.: Academia Press; 1962: 19.
9. Ewe K., Karbach U. Funktsii zheludochno-kishechnogo trakta. V kn.: *Shmidt P., Thews G. (eds.)*. Fiziologiya cheloveka. т.3. [The functions of the gastrointestinal tract. In: *Shmidt P., Thews G. (eds.)*. Human Physiology. v.3]. Moscow: Mir; 2012: 740–784. [In Russ.]
10. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Leksii po biofizike. [Lectures on biophysics]. Moscow: Akademkniga; 2007. [In Russ.]

15. *Stiffler D.F., Hawk C.T., Fowler B.C.* Renal excretion of urea in the salamander, *Ambystoma tigrinum*. *J. Exp. Zool.* 1980; 213 (2): 205–212. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.1402130207>. PMID: 7462970
16. *Чернышева М.Д., Малыгин А.М., Фель В.Я.* Индукция аргиназной активности в спленоцитах мышей СЗНА при частичной гепатэктомии *Цитология*. 1985; 27 (2): 209–212. PMID: 3992661
17. *Леонов А.Н.* Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА; 2006: 190.
18. *Adcock M.W., O'Brien W.E.* Molecular cloning of cDNA for rat and human carbamyl phosphate synthetase-I. *J. Biol. Chem.* 1984; 259 (21): 13471–13476. PMID: 6208196
19. *Молчанов Д.В.* Почки при гипероксии. М.: Бином; 2015: 160.
20. *Савилов П.Н.* Динамика азотистых метаболитов в ткани щитовидной железы при резекции печени. *Галицкий лікарський вісник – Івано-Франківськ*. 2013; 20 (2): 100–102.
11. *Detjen P.* Fiziologiya pochek. V kn.: *Shmidt P., Thews G. (red.)*. Fiziologiya cheloveka. t.3. [Kidney physiology. In: *Shmidt P., Thews G. (ed.)*. Human Physiology. v.3]. Moscow: Mir; 2012: 785–811. [In Russ.]
12. *Savilov P.N.* Sostoyanie ammiakobezvrezhivayushchei funktsii gepatotsitov posle rezektsii pecheni v eksperimente. [Status of ammonia neutralizing function of hepatocytes after liver resection in the experiment]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2002; 4: 11–13. PMID: 12638422. [In Russ.]
13. *Savilov P.N.* Giperoksichesky sanogenez pri rezektsii pecheni. [Hyperoxic sanogenesis in liver resection]. *Tavrichesky Mediko-Biologicheskyy Vestnik*. 2012; 15 (3 Pt2): 374. [In Ukr.]
14. *Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Bronovitskaya Z.G.* Biokhimicheskie mekhanizmy kislородnoi intoksikatsii. [Biochemical mechanisms of oxygen toxicity]. Rostov-na-Donu: RGU; 1980: 116. [In Russ.]
15. *Stiffler D.F., Hawk C.T., Fowler B.C.* Renal excretion of urea in the salamander, *Ambystoma tigrinum*. *J. Exp. Zool.* 1980; 213 (2): 205–212. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.1402130207>. PMID: 7462970
16. *Chernysheva M.D., Malygin A.M., Fel V.Ya.* Induktsiya arginaznoi aktivnosti v splenotsitakh myshei СЗНА pri chastichnoi gepatektomii. [Induction of arginase activity in the splenocytes of СЗНА mice undergoing partial hepatectomy]. *Tsitologiya*. 1985; 27 (2): 209–212. PMID: 3992661. [In Russ.]
17. *Leonov A.N.* Giperoksiya. Adaptatsiya. Sanogenez. [Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis]. Voronezh: VГМА; 2006: 190. [In Russ.]
18. *Adcock M.W., O'Brien W.E.* Molecular cloning of cDNA for rat and human carbamyl phosphate synthetase-I. *J. Biol. Chem.* 1984; 259 (21): 13471–13476. PMID: 6208196
19. *Molchanov D.V.* Pochki pri giperoksii. [Kidneys in hyperoxia]. Moscow: Binom; 2015: 160. [In Russ.]
20. *Savilov P.N.* Dinamika azotistykh metabolitov v tkani shchitovidnoi zhelezy pri rezektsii pecheni. [Dynamics of nitrogen metabolites in the tissues of the thyroid gland in the liver resection]. *Galytsky Likarsky Visnyk – Ivano-Frankivsk*. 2013; 20 (2): 100–102. [In Ukr.]

Поступила 26.02.16

Submitted 26.02.16

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

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

КИСЛОРОДНЫЙ СТАТУС ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ю. С. Александрович¹, Е. В. Паршин^{1,2}, К. В. Пшениснов^{1,2}, С. А. Блинов^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Детская клиническая больница Комитета здравоохранения Ленинградской области, Россия, 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6

Oxygenation Status in Critically Ill Newborns

Y. S. Alexandrovich¹, E. V. Parshin^{1,2}, K. V. Pshenisnov^{1,2}, S. A. Blinov^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 2, Litovskaya Str, Saint-Petersburg 194100, Russia

² Children's Clinical Hospital, Leningrad Region Public Health Committee, 6, Komsomola Str., Saint-Petersburg 195009, Russia

Прогнозирование исхода критического состояния у новорожденных в зависимости от особенностей клинико-лабораторного статуса является одной из наиболее сложных задач современной реаниматологии.

Цель исследования. Изучение динамики клинико-лабораторных показателей с целью создания индивидуальных временных шкал у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы. Обследовали 229 новорожденных детей со сроком гестации от 25 до 42 недель. Состояние детей оценивали ежедневно в течение всего периода наблюдения в ОРИТ по 105 признакам. Из новорожденных, включенных в исследование, 6 пациентов умерло, 223 выжили. Исследовали 24 количественных признака, подверженных по результатам однофакторного дисперсионного анализа влиянию фактора-переменной «Исход», отражающей ранние исходы критических состояний.

Результаты исследования. Установлено, что основными показателями, отражающими тяжесть состояния пациента и определяющими исход критического состояния, являются такие характеристики кислородного статуса, как содержание кислорода в артериальной крови, индекс системной доставки кислорода, индекс оксигенации, индекс системного потребления кислорода и напряжение кислорода в артериальной крови. Выявлено, что у новорожденных с благоприятным исходом критического состояния имеет место стойкое увеличение показателей кислородного статуса в динамике с одновременным снижением индекса оксигенации, в то время как при неблагоприятном исходе имеет место выраженное снижение показателей, отражающих кислородный статус организма при значительном увеличении индекса оксигенации. Установлено, что показатель напряжения артериального кислорода не соответствовал референтным значениям даже при благоприятном исходе критического состояния. Продemonстрировано, что снижение индекса системного потребления кислорода в группе неблагоприятного исхода отражает снижение скорости метаболических процессов и свидетельствует о терминальном состоянии пациента.

Заключение. Оценка потребления кислорода тканями в динамике дает возможность оценки эффективности проводимых мероприятий интенсивной терапии, создания индивидуальной временной шкалы и прогнозирования исхода критического состояния у конкретного пациента.

Ключевые слова: новорожденный; критическое состояние; кислородный статус; временная шкала; ранний исход

Prediction of neonates' critical states outcome depending on lab test findings and clinical manifestations is one of the most important and difficult problems of modern critical care medicine.

Aim of the study. To evaluate changes in lab test findings and clinical manifestations in order to create individual timelines for critically ill neonates.

Адрес для корреспонденции:

Константин Пшениснов
E-mail: Psh_K@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Konstantin Pshenisnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Material and methods. We examined 229 neonates with a gestational age of 25–42 weeks. Babies' health was assessed daily throughout their ICU stay using 105 parameters. Six patients enrolled in the study died, 220 enrolled patients survived. We analyzed 24 quantitative attributes affected by variable factor «Outcome» (according to the univariate variance analysis) that reflects early outcomes of a critical state.

Results. The study demonstrated that the main characteristics reflecting the severity of patient's condition and determining the outcome of a critical state are such parameters of the oxygenation status as total blood oxygen concentration, oxygen delivery index, oxygenation index, oxygen consumption index, and arterial oxygen extraction tension. The study demonstrated that neonates with favorable outcomes presented a steady increase in the oxygenation status parameters with concurrent decrease in the oxygenation index. At the same time, neonates with unfavorable outcomes presented a steady decrease in the oxygen status parameters along with a significant increase in the oxygenation index. We determined that the arterial oxygen extraction tension did not comply with the reference limits even in case of a favorable outcome. The study demonstrated that a decrease in the oxygen consumption index in the unfavorable outcome group reflects a decrease in the metabolic rate in patient and indicates a terminal state of the disease.

Conclusion. The assessment of tissue oxygen consumption variations with time permits to estimate the effectiveness of the intensive care, create individual timelines, and predict outcome on an individual basis.

Key words: *neonate; critical state; oxygenation status; timeline; early outcome*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-32-41

Введение

Временная шкала (*англ.*: timeline, provisional scale, scale of time) в наиболее распространенном понимании — метод визуализации данных, предназначенный для графического представления периода времени или хронологической связи между событиями, необходимый для процесса обучения или исследования интересующей темы, позволяющий глубже заглянуть в суть событий и получить целостную картину длительного процесса. Временная шкала реализуется, как правило, в виде временных графических линеек (полос), на которых нанесены даты или события с пометками о времени их происшествия. Временная шкала может также представлять собой списки или таблицы с указанной хронологией [1].

Единой методологии построения, а также общепризнанной классификации временных шкал нет. Наиболее часто временные шкалы используются в гуманитарных науках и в образовании. В доступной литературе удалось найти единичные исследования в области медицины, демонстрирующие результаты анализа, в том числе с использованием тайм-лайнов.

Концепция временных шкал живых существ была сформирована в хронобиологии во второй половине прошлого столетия. Однако каких-либо практических рекомендаций по использованию временных шкал для решения задач здравоохранения предложено не было. Новый виток интереса к данной проблематике возник в связи с широким внедрением, в том числе и в естественные науки, вычислительной техники на рубеже прошлого и нынешнего столетий. Именно в этот период исследователями было еще раз подчеркнuto, что к набору параметров, формирующих общий жизненный мир существа, относится и та временная (скоростная) шкала, в которой воспринима-

Introduction

The timeline (provisional scale, scale of time) is known as a method of data visualization intended for graphic representation of a period of time and time relations between events. This method is necessary for the education process or for the investigational purposes; it gives a thorough comprehension of the events and permits to demonstrate an integral picture of a longstanding process. The scale is presented in the form of timelines (bars) with the dates and time of important events. At the same time, the timeline could be visualized as a list or a table with the event chronology [1].

There is still no standardized methodology of timeline construction and widely accepted classification. The timelines are used in humanitarian science and education more frequently. The available literature contains only single examples of timelines applied in medicine that demonstrate the analytical results including the timelines.

A concept of timelines for living beings was developed in chronobiology in the second half of the 20th century. However, no practical recommendations for their use in the healthcare have been proposed. At the turn of the century, this problem again was in the spotlight due to wide application of computer technology in different fields, including natural sciences. Back then, different researchers emphasized that the timeline is one of parameters arranging the environment of a living being; and within the timeline a living being perceives events, realizes motions and responses, and even lives. In some cases, the timeline demonstrates a trend toward brevity and quickness, in other cases, towards extension and slowness [2].

No investigations of timelines applied for critically ill patients have been available to date, therefore, this study has been carried out.

ются события, осуществляются движения и реакции, в целом длится жизнь. У одних шкала смещена в сторону сжатости и быстроты, у других — протяженности и замедленности [2].

В настоящее время исследования, посвященные применению концепции временных шкал у пациентов в критическом состоянии, отсутствуют, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования — изучение динамики клинико-лабораторных показателей с целью создания индивидуальных временных шкал у новорожденных в критическом состоянии в зависимости от раннего исхода.

Материал и методы

Исследование выполнили в отделении анестезиологии-реанимации №1 ЛОГБУЗ «ДКБ» КЗ ЛО в период с 2006 по 2009 год. В динамике обследовано 229 новорожденных детей (2550 наблюдений) со сроком гестации от 25 до 42 недель. Среди наблюдавшихся мальчики составили 134 человека (58,5%), девочки — 95 человек (41,5%). Все новорожденные находились в критическом состоянии и нуждались в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких. Состояние детей оценивали ежедневно в течение всего периода наблюдения в ОРИТ по 105 признакам.

Для оценки состояния пациента использовали рутинные методы клинико-лабораторного обследования и показатели кислородного статуса, методика исследования которых подробно описана в более ранних работах [3–5]. Из новорожденных, включенных в исследование, 6 пациентов умерло, 223 выжили.

С целью разработки алгоритма прогнозирования раннего исхода критических состояний у новорожденных был проведен анализ клинико-лабораторных показателей пациентов, который позволил выявить значительные динамические различия прогностически значимых количественных показателей базы данных в группах раннего прогноза на первые и третьи сутки после поступления. Это и послужило мотивом для дальнейшего изучения изменений данных показателей во времени.

Провели анализ динамических характеристик наиболее информативных в прогнозе раннего исхода критических состояний у новорожденных детей количественных показателей базы данных. Исследовали 24 результативных количественных признаков-откликов наиболее подверженных по результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) влиянию фактора переменной «Исход», отражающей ранние исходы критических состояний у новорожденных детей (табл. 1).

Использовали следующие методики сравнения показателей в группах прогноза:

- сравнение исходных (стартовых) значений показателей по группам прогноза по значению средних;
- сравнение значений показателей на сотый час жизни детей по группам прогноза по значению средних;
- оценка величины изменения показателей по группам прогноза на 100-й час жизни детей в сравнении с исходными по значению средних;

The aim of study. The aim of the current investigation was to evaluate changes in lab test findings and clinical manifestations in order to create individual timelines for critically ill newborns depending on early outcomes.

Materials and Methods

The current study was performed in the intensive care unit of Children's Clinical Hospital Np.1 under the Leningrad Oblast Public Health Committee from 2006 till 2009. We followed 229 newborns at a gestational age of 25–42 weeks (in total, 2550 observations), 134 of them were boys (58.5%) and 95 of them were girls (41.5%). All newborns were in a critical state and required invasive artificial pulmonary ventilation. Children's health condition was evaluated daily during their ICU stay using 105 parameters.

For the assessment of patients' condition, routine clinical and lab test methods were applied, as well as the assessment of the oxygen status (the latter technique was described in details in earlier works) [3–5]. Six enrolled newborns died, 223 patients survived.

In order to develop an algorithm for prediction of early outcomes in critically ill newborns, we analyzed clinical data and lab test findings and found significant changes in prognostically significant quantitative database parameters in early prognosis groups on Days 1 and 3 after admission. It motivated us for further studies of changes in these parameters with the time.

The study analyzed dynamic characteristics of quantitative database parameters which are most informative for predictions of early outcomes in critically ill newborns. We analyzed 24 quantitative attributes affected by a variable factor «Outcome» (according to the univariate variance analysis) that reflects early outcomes of a critical state. (Table).

We used the following methods of comparison of parameters in the prognosis groups:

- Comparison of baseline values in prognosis groups by mean values;
- Comparison of values at the 100th hour of newborns' life in prognosis groups by mean values;
- Assessment of values changes in prognosis groups at the 100th hour of newborns' life compared to baseline data by mean values;
- Comparison of values in prognosis groups at the end of the early neonatal period by mean values;
- Comparison of time to achievement of reference limits.

The parameter dynamics in the form of mean values and variances (95% confidence interval around a sample mean) of analyzed variables divided into groups of early outcomes of critical states are presented as 2M aggregated linear charts, where the Y axis presents values and the X axis presents the age of newborns in hours.

The statistical analysis of the relations between parameter samples in groups of shortterm prognosis of critical health condition was performed using Friedman two-way analysis of variance by ranks (I^2) and coefficient of multiple rank correlation (Kendall's coefficient of concordance) (W). The concordance estimation was based on the fact that the proximity concordance coefficient (W) to unit reflects poor concordance between values of quantitative attributes in groups [6].

Результативные количественные признаки (отклики), подверженные влиянию фактора-переменной «исход лечения в ОРИТ».

Effective quantitative attributes (responses), affected by a variable factor «Outcome of treatment in intensive care unit».

Parameters	Variance analysis		Kruskal-Wallis test		Median test	
	F	p	H	p	I ²	p
Oxygenation index, mm Hg	161.8	0.000	139.3	0.000	67.1	0.000
NEOMOD, score	104.8	0.000	162.0	0.000	126.1	0.000
Arterial oxygen content, mmol/l	96.9	0.000	137.1	0.000	72.0	0.000
System oxygen delivery, ml/(min•m ²)	84.2	0.000	155.0	0.000	87.2	0.000
System oxygen delivery index, ml/(min•m ²)	80.1	0.000	160.8	0.000	88.5	0.000
Gestation age, weeks	73.9	0.000	93.7	0.000	82.4	0.000
Cardiac output, l/min	67.0	0.000	127.0	0.000	61.7	0.000
Age at admission to the ICU, hours	66.1	0.000	15.7	0.000	34.1	0.000
Arterial oxygen extraction tension, mm Hg	58.6	0.000	100.7	0.000	65.0	0.000
Ventilation efficiency index, standard unit	51.2	0.000	140.0	0.000	86.9	0.000
Averaged value in the profile «Irritation-oppression», score	49.7	0.000	111.2	0.000	65.2	0.000
Lactate plasma concentration, mmol/l	48.7	0.000	86.3	0.000	70.2	0.000
APGAR score at the 1st minute, score	44.3	0.000	70.3	0.000	64.9	0.000

Примечание. Parameters — показатели; Oxygenation index, mm Hg — индекс оксигенации, мм рт. ст.; Appraisal by scale NEO-MOD, score — оценка по шкале NEOMOD, баллы; Arterial oxygen content, mmol/l — содержание кислорода в артериальной крови, ммоль/л; System oxygen delivery, ml/(min•m²) — системная доставка кислорода, мл/(мин•м²); System oxygen delivery index, ml/(min•m²) — индекс системной доставки кислорода, мл/(мин•м²); Gestation age, weeks — срок гестации, недели; Cardiac output, l/min — сердечный выброс, л/мин; Hours of life at the moment of intensive care unit admission — часы жизни на момент поступления в ОРИТ; Arterial oxygen extraction tension, mm Hg — напряжение O₂ в артериальной крови, мм рт. ст.; Ventilation efficiency index, standard unit — индекс эффективности вентиляции, усл. ед.; Averaged value in the profile «Irritation-oppression», score — усредненная оценка в профиле «Раздражение-угнетение», баллы; Lactate plasma concentration, mmol/l — концентрация лактата в плазме крови, ммоль/л; APGAR score at the 1st minute, score — оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы; Variance analysis — дисперсионный анализ; Kruskal-Wallis test — тест Краскела-Уоллиса; Median test — медианный тест.

- сравнение значений показателей в группах прогноза на конец раннего неонатального периода по значению средних;

- сравнение времени достижения показателями в группах прогноза границ референтных интервалов.

Динамику показателей в виде средних значений и дисперсий (95%-ный доверительный интервал вокруг выборочного среднего) анализируемых переменных, разделенных по группам ранних исходов критических состояний, отразили в виде 2М агрегированных линейных графиков, где на оси Y представлены значения показателей на оси X — время жизни в часах исследованных новорожденных детей.

Для оценки статистической связи между выборками показателей в группах краткосрочного прогноза критических состояний использовали ранговый дисперсионный анализ (ANOVA) Фридмана (I²) и коэффициент множественной ранговой корреляции (коэффициент конкордации Кенделла) (W). В оценке конкордации исходили из того, что близость коэффициента конкордации (W) к единице означает слабую степень согласия между значениями количественных признаков в группах [6].

Результаты и обсуждение

На основании проведенного анализа из 24-х количественных признаков отобрали 5, показавшие наиболее выраженные динамические различия в группах раннего прогноза раннего исхода критических состояний у новорожденных детей.

К ним относятся содержание кислорода в артериальной крови, индекс системной доставки

Results and Discussion

Based on the analysis performed, we selected 5 of 24 quantitative characteristics which showed the most significant dynamic differences in groups of shortterm prognosis of early outcome of critical health condition in newborns.

They include arterial oxygen content, systemic index of oxygen delivery, oxygenation index, index of systemic oxygen consumption and partial pressure of arterial oxygen extraction.

Fig. 1a demonstrates that the baseline arterial oxygen content in the group of favorable outcome is equal to 7.68 mmol/l; in the group of unfavorable outcome, it is 7.81 mmol/l; and in the group of lethal outcome it is 6.49 mmol/l. At the age of 100 hours, we found an increase of this parameter in the group of favorable outcome (7.93 mmol/l) and its decrease in group of unfavorable outcome (7.63 mmol/l) and in group of lethal outcome (6.13 mmol/l).

The dynamics of arterial oxygen content from baseline value to the 100th hour value in prognosis groups was as follows: in the group of favorable outcome, it increased by 0.12 mmol/l; in the group of unfavorable outcome, it decreased by 0.18 mmol/l; and in the group of lethal outcome, it decreased by 0.36 mmol/l.

At the end of the early neonatal period, the arterial oxygen content was 8.27 mmol/l in the group of favorable outcome (increased by 0.64 mmol/l from the baseline); in the group of unfavorable outcome, it was 7.34 mmol/l (decreased by 0.47 mmol/l from the baseline),

кислорода, индекс оксигенации, индекс системного потребления кислорода и напряжение кислорода в артериальной крови.

На рис. 1, *a* показано, что исходные значения содержания кислорода в артериальной крови в группе благоприятного исхода составили 7,68 ммоль/л; в группе неблагоприятного исхода 7,81 ммоль/л и в группе летального исхода — 6,49 ммоль/л. В возрасте 100 часов отмечено увеличение показателя в группе благоприятного исхода (7,93 ммоль/л) и его снижение в группе неблагоприятного (7,63 ммоль/л) и летального исхода (6,13 ммоль/л).

Динамика содержания кислорода в артериальной крови от исходного значения показателя к 100-у часу жизни детей в группах прогноза была следующей: в группе благоприятного прогноза имело место увеличение на 0,12 ммоль/л; в группе неблагоприятного исхода снижение на 0,18 ммоль/л, а в группе летального исхода снижение на 0,36 ммоль/л.

В конце раннего неонатального периода содержание кислорода в артериальной крови в группе благоприятного исхода составило 8,27 ммоль/л (увеличение на 0,64 ммоль/л от исходного значения); в группе неблагоприятного исхода 7,34 ммоль/л (снижение на 0,47 ммоль/л от исходного значения); в группе летального исхода 4,97 ммоль/л (снижение на 1,52 ммоль/л от исходного).

В группах благоприятного и неблагоприятного исходов значения артериальной концентрации кислорода в крови с исходной точки находились в пределах референтного интервала показателя. В группе благоприятного исхода значения этого показателя постепенно увеличивались до верхней границы референтного интервала. В группе неблагоприятного исхода значения артериальной концентрации кислорода в крови по времени жизни наблюдаемых пациентов снижались до нижней границы референтного интервала. В группе летального исхода исходное значение артериальной концентрации кислорода в крови было гораздо ниже референтного значения и в дальнейшем имело тенденцию к снижению.

На рис. 2, *a* показано, что имеются достоверные различия значений содержания кислорода в артериальной крови в зависимости от раннего исхода (результат рангового дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана (I^2)=47,1; коэффициент конкордации Кенделла (W)=0,51; p =0,000).

Таким образом, оценка динамики показателя содержания кислорода в артериальной крови имеет колоссальное значение не только с прогностической целью, но и с целью оптимизации проводимой интенсивной терапии.

Очевидно, что достижение с помощью средств интенсивной терапии (параметры респираторной поддержки, инфузионная терапия, нор-

and in the group of lethal outcome, it was 4.97 mmol/l (decreased by 1.52 mmol/l from the baseline).

In the groups of favorable and unfavorable outcomes, the baseline arterial oxygen content was within the reference limits. In the group of favorable outcome, the value was increasing gradually up to the upper limit of the referential interval. In the group of unfavorable outcome, the parameter was decreasing gradually down to the lower limit of the referential interval during the lifetime of observed patients. In the group of lethal outcome, the baseline arterial oxygen content was lower of the lower limit of the showing referential interval and decreased with the time.

Fig. 2, *a* demonstrates a significant difference in arterial oxygen content values depending on early outcome (Friedman two-way analysis of variance by ranks (I^2)=47.1; Kendall's coefficient of concordance (W) = 0.51; p =0.000).

Therefore, the estimation of arterial oxygen content values dynamics is very important not only for prognostic purposes, but also for optimization of the intensive care.

It is obvious, that achievement of sustained growth of this parameter up to the reference limits is one of leading aims of newborn intensive care (respiratory support parameters, infusion therapy, and normalization of hemoglobin concentration). At the same time, if this parameter is close to the upper limit of referential interval, it indicates the risk of hyperoxia, which is very important for newborns with low and extremely low birth weight. Variations of this parameter at the lower limit of referential interval indicate insufficient stabilization of oxygen transport blood function in patient. When the arterial oxygen content values are lower the limit of referential interval with the trend to decrease with time despite the target therapy, it is considered an unfavorable indicator for the patient survival.

The systemic tissue oxygen delivery includes circulatory (cardiac index), hematic (hemoglobin, oxygen saturation) and respiratory components (partial pressure of oxygen) of oxygen transportation. At the same time the main role is played by the circulatory component. All these components are interrelated and alteration of one leads to alteration of others.

Fig. 1, *b* demonstrates that the reference value of the systemic oxygen delivery index in the group of favorable outcome was 240 ml/(min•m²); in the group of unfavorable outcome, it was 180 ml/(min•m²), and in the group of lethal outcome it was 130 ml/(min•m²).

At the age of 100 hours, there was an increase in this parameter in groups of favorable outcome (240 ml/(min•m²)) and unfavorable outcome (200 ml/(min•m²)), and a decrease in the group of lethal outcome (110 ml/(min•m²)).

In the group of favorable outcome, by the age 100 hours of life, the systemic oxygen delivery index increased by 40 ml/(min•m²); in the group of unfavorable outcome, it increased by 20 ml/(min•m²);

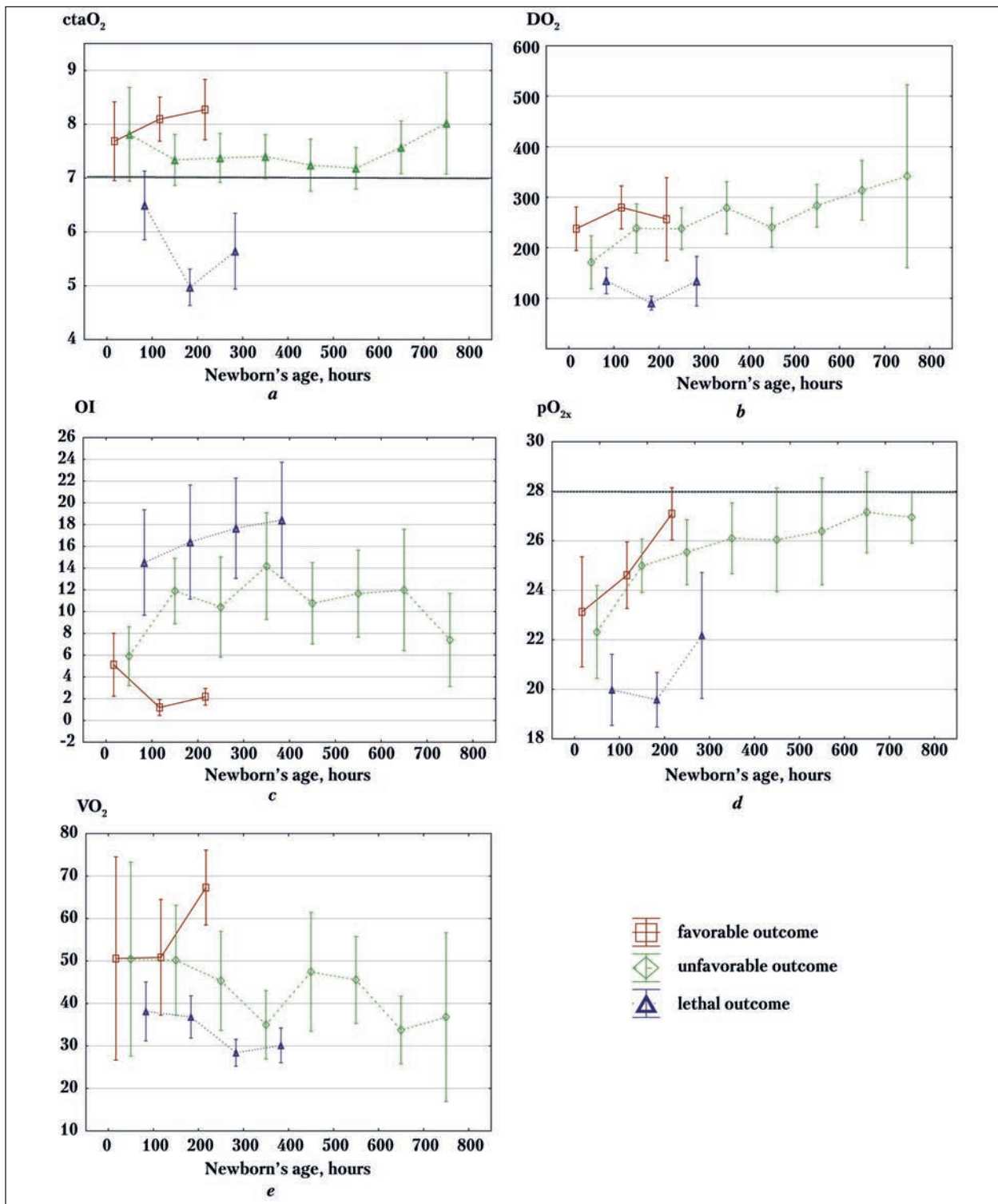


Рис. 1. Динамика показателей кислородного статуса артериальной крови новорожденных при критических состояниях в зависимости от исхода.

Fig. 1. Dynamics of the oxygen status of arterial blood parameters depending on the outcome of critical states in newborns.

Note. Here and for Fig. 2, a, b, c: a – ctO_2 – arterial oxygen content, mmol/l. Dotted line – lower limit of referential interval. b – DO_{2ind} – systemic oxygen delivery index, ml/(min·m²). c – OI – oxygenation index, mm Hg. d – pO_{2x} – arterial oxygen extraction tension, mm Hg. Dotted line – lower limit of the reference values. e – VO_{2ind} – systemic oxygen consumption index, ml/min/m². Mean±0,95 Conf. Interval.

Примечание. Newborn's age, hours – возраст новорожденных, часы. Здесь и для рис. 2, a, b, c: favorable – благоприятный; unfavorable – неблагоприятный; lethal – летальный; outcome – исход. a – ctO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, ммол/л. Пунктирная линия – нижняя граница референтного интервала. b – DO_{2ind} – индекс системной доставки кислорода, мл/(мин·м²). c – OI – индекс оксигенации, мм рт. ст. d – pO_{2x} – напряжение артериального кислорода, мм рт. ст. Пунктирная линия – нижняя граница референтного интервала. e – VO_{2ind} – индекс системного потребления кислорода, мл/(мин·м²). Здесь и для рис. 2: Mean – значение. Conf. Interval – доверительный интервал.

Critical States in Newborns

мализация концентрации гемоглобина) устойчивого поступательного роста этого показателя до значений референтного интервала является одной из ведущих задач лечения. В то же время, приближение этого показателя к верхней границе референтного интервала, свидетельствует об опасности гипероксии, что особенно важно для новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Колебания данного показателя на нижней границе референтного интервала свидетельствует о недостаточной стабилизации кислородтранспортной функции крови пациента. Значения содержания кислорода в артериальной крови ниже референтного интервала с трендом к дальнейшему снижению, несмотря на целенаправленные терапевтические мероприятия, служат неблагоприятным для выживания индикатором.

Системная доставка кислорода тканям включает в себя циркуляторный (сердечный индекс), гемический (сатурация кислородом гемоглобина) и респираторный (напряжение кислорода) компонент транспорта кислорода. При этом основная доля приходится на циркуляторный компонент. Все эти компоненты взаимосвязаны и изменение одного из них, как правило, приводит к изменению других.

На рис. 1, *b* видно, что исходные значения индекса системной доставки кислорода в группе благоприятного исхода составили 240 мл/(мин•м²) в группе неблагоприятного прогноза — 180 мл/(мин•м²) и в группе летального исхода — 130 мл/(мин•м²).

В возрасте 100 часов жизни отмечено увеличение этого показателя в группе благоприятного (280 мл/(мин•м²)) и неблагоприятного исхода (200 мл/(мин•м²)) и снижение в группе летального исхода — 110 мл/(мин•м²).

В группе благоприятного исхода к 100 часам жизни отмечено увеличение показателя на 40 мл/(мин•м²); а в группе неблагоприятного исхода — на 20 мл/(мин•м²). В группе летального исхода он снизился на 20 мл/(мин•м²).

В конце раннего неонатального периода индекс системной доставки кислорода в группе благоприятного прогноза составил 250 мл/(мин•м²) (увеличение на 10 мл/(мин•м²) от исходного значения), а в группе неблагоприятного исхода — 220 мл/(мин•м²) (увеличение на 40 мл/(мин•м²) от исходного значения). В группе летального исхода он составил 95 мл/(мин•м²), что было ниже на 35 мл/(мин•м²) от исходного значения.

Терапевтическое воздействие, в зависимости от конкретной клинической ситуации, на необходимый компонент показателя системной доставки кислорода тканям с целью достижения его необходимого тренда будет способствовать оптимизации интенсивной терапии при критических состояниях у новорожденных детей.

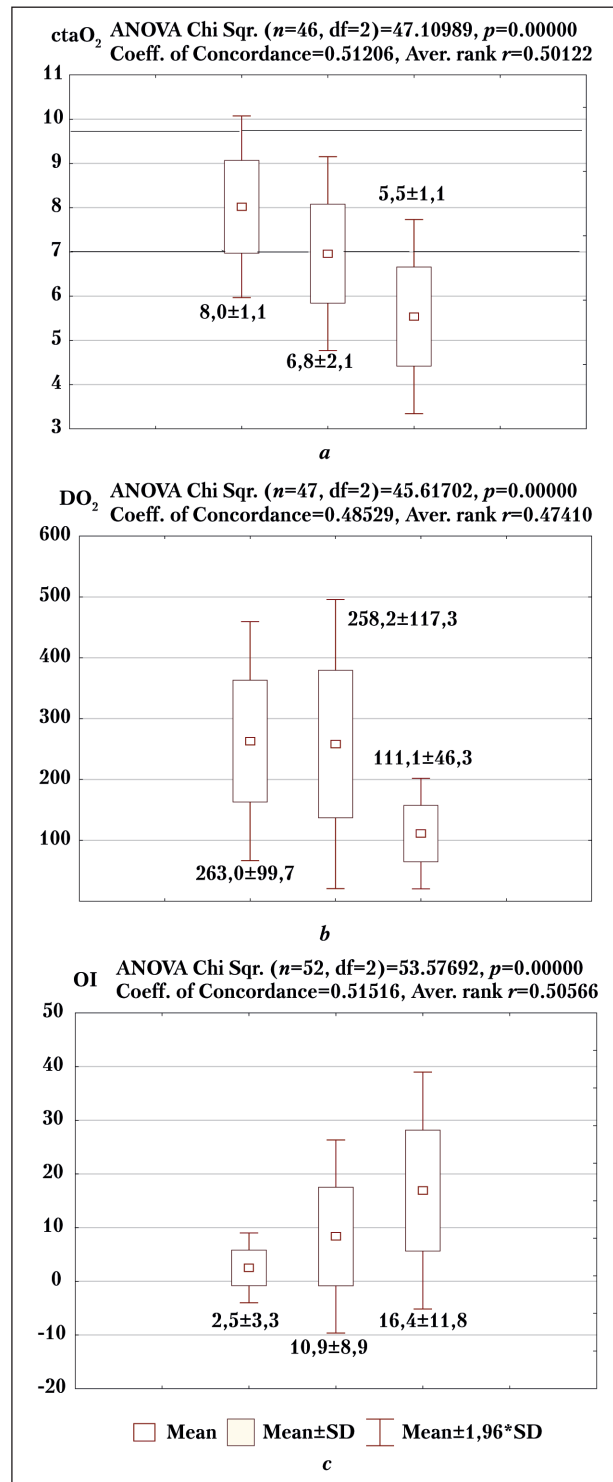


Рис. 2. Средние значения и дисперсии показателей кислородного статуса артериальной крови в зависимости от исхода критических состояний новорожденных.

Fig. 2. Mean values and variance of the oxygen status of arterial blood parameters depending on outcome of critical states in newborns.

Note. A: Heavy lines — lower and upper limits of showing referential interval. Aver. rank — average rank. df — degree of freedom.

Примечание. А: Жирные линии — нижняя и верхняя границы референтного интервала показателя. Coeff. of Concordance — коэффициент соответствия; Aver. rank — среднее значение коэффициента соответствия. df — степень свободы (величина производная от объема выборки)

На рис. 2, *b* видно, что имеются достоверные различия значений индекса системной доставки кислорода в зависимости от раннего исхода критических состояний (результат рангового дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана (I^2)=45,6; коэффициент конкордации Кенделла (W)=0,49; $p=0,000$).

Таким образом, оценка индекса системной доставки кислорода также имеет не только прогностическое значение, но и важна для решения задачи оптимизации проводимой интенсивной терапии.

На рис. 1, *c* наглядно отражена отчетливая разница исходных показателей индекса оксигенации в группах раннего исхода критических состояний у новорожденных, а также отчетливая разница в динамике и в средних значениях данного индекса к 100-у часу жизни новорожденных и на конец раннего неонатального периода.

В группе летального исхода отмечалось устойчивое увеличение значения данного индекса, в группе благоприятного исхода наоборот, устойчивое снижение, а в группе неблагоприятного исхода — колебание значений по часам жизни.

На рис. 2, *c* видно, что имеются достоверные различия значений индекса оксигенации в зависимости от раннего исхода критических состояний у новорожденных (результат рангового дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана (I^2)=53,6; коэффициент конкордации Кенделла (W)=0,52; $p=0,000$).

Показатель напряжения артериального кислорода косвенно отражает уровень напряжения кислорода в конце капилляра при условии нормальной тканевой перфузии и нормальных потребностей тканей организма в кислороде. Его расчет основан на определении положения кривой диссоциации оксигемоглобина. Значения данного показателя ниже референтных значений означает недостаточную доступность кислорода артериальной крови для тканей организма, в том числе из-за сдвигов кривой диссоциации оксигемоглобина.

На рис. 1, *d* видно, что исходные значения напряжения артериального кислорода в группе благоприятного исхода составили 23 мм рт. ст., в группе неблагоприятного прогноза 22 мм рт. ст. и в группе летального исхода — 20 мм рт. ст.

В возрасте 100 часов от момента рождения в группе благоприятного исхода напряжение артериального кислорода составило 24 мм рт. ст., в группе неблагоприятного исхода — 23 мм рт. ст. и в группе летального исхода — менее 20 мм рт. ст.

Динамика напряжения артериального кислорода от исходного значения показателя к 100-у часу жизни детей в группах прогноза была следующей: в группе благоприятного прогноза нарастание на 1 мм рт. ст.; в группе неблагоприятного исхода нарастание на 1 мм рт. ст., в группе летального исхода снижение на 1 мм рт. ст.

and in the group of lethal outcome, it decreased by 20 ml/(min•m²).

At the end of the early neonatal period, the systemic oxygen delivery index in the group of favorable outcome was 250 ml/(min•m²) (increased by 10 ml/(min•m²) from the baseline); in the group of unfavorable outcome, it was 220 ml/(min•m²) (increased by 40 ml/(min•m²) from n/m² from the baseline), and in the group of lethal outcome, it was 95 ml/(min•m²) (decreased by 35 ml/(min•m²) from n/m² from the baseline).

Depending on clinical situation, the therapeutic effect onto the essential component of the systemic tissue oxygen delivery index intended to achieve its required trend will contribute to the optimization of the intensive care in the case of critical illness in newborns.

Fig. 2, *b* demonstrates a significant difference in the systemic oxygen delivery index depending on early outcome of a critical state (Friedman two-way analysis of variance by ranks (I^2)=45.6; Kendall's coefficient of concordance) (W)=0.49; $P=0.000$)

Therefore, the estimation of the systemic oxygen delivery index is also important not only for the prognosis, but also for optimization of the intensive care of such patients.

Fig. 1, *c* demonstrates a clear difference in baseline values of the oxygenation index in groups of early outcome of critical health condition in newborns and in its dynamic by the 100th hour of newborns' life and by the end of early neonatal period.

In the group of lethal outcome, there is a stable increase of oxygenation index; on the contrary, its decrease is observed in the group of favorable outcome. In the group of unfavorable outcome, there are variations of this parameter with time.

Fig. 2, *c* demonstrates a significant difference of oxygenation index values depending on early outcome of critical state in newborns (Friedman two-way analysis of variance by ranks (I^2)=53.6; Kendall's coefficient of concordance) (W)=0.52; $P=0.000$)

The arterial oxygen extraction tension represents the level of the partial oxygen tension at the end of a capillary in normal tissue perfusion and normal oxygen demand of body tissues. Its calculation is based on the position determination of the oxyhemoglobin dissociation curve. If its index is lower than the reference values, it means that the accessibility of the arterial blood oxygen is insufficient for body tissues due to the oxyhemoglobin dissociation curve shift.

Fig.1, *d* demonstrates the reference values of the arterial oxygen extraction tension; in the group of favorable outcome, it was 23 mmHg; in the group of unfavorable outcome, it was 22 mmHg; and in the group of lethal outcome, it was 20 mmHg.

At the age of 100 hours, in the group of favorable outcome, the arterial oxygen extraction tension was 24 mmHg; in the group of unfavorable outcome,

В конце неонатального периода напряжение артериального кислорода в группе благоприятного прогноза достигло 27 мм рт. ст. (увеличение на 4 мм рт. ст. от исходного значения), а в группе неблагоприятного исхода — 25 мм рт. ст. (увеличение на 3 мм рт. ст. от исходного значения).

В группе летального исхода напряжение артериального кислорода составило 22 мм рт. ст., что превысило исходные значения всего лишь на 2 мм рт. ст.

Необходимо отметить, что значений нижней границы референтного интервала показателя напряжения артериального кислорода не было достигнуто ни в одной из групп раннего исхода критических состояний, однако в группе благоприятного исхода отмечено устойчивое увеличение значения данного показателя до значений близких к нижней границы референтного интервала.

На рис. 1, *e* видно, что исходные значения индекса системного потребления кислорода и значения этого показателя к 100-у часу жизни новорожденных в группах благоприятного и неблагоприятного исхода практически одинаковы. В группе летального исхода значения индекса системного потребления кислорода значительно меньше, чем в первых двух группах и имеет тенденцию к прогрессивному снижению. Приблизительно с 110 часа жизни новорожденных в группе благоприятного исхода отмечается резкое повышение значения индекса системного потребления кислорода до 65–68 мл/(мин·м²) к концу раннего неонатального периода, а в группе неблагоприятного исхода этот показатель начинает постепенное снижение своих значений.

Таким образом, снижение индекса системного потребления кислорода в группе неблагоприятного исхода отражает снижение скорости метаболических процессов и свидетельствует о терминальном состоянии пациента на фоне синдрома полиорганной недостаточности [7–9].

Оценка потребления кислорода тканями дает возможность оценить эффективность функционирования кислородного каскада, выбрать оптимальный вариант мероприятий интенсивной терапии и прогнозировать исход критического состояния [8, 10].

Следует отметить, что механизмы регуляции кислородного статуса новорожденных могут рассматриваться с различных позиций [11–13].

Заключение

Динамическая оценка наиболее информативных в прогностическом плане показателей помогает стратифицировать группы раннего исхода критических состояний у новорожденных детей,

it was 23 mmHg, in the group of lethal outcome, it was 20 mm. Hg.

The dynamics of arterial oxygen extraction tension from baseline till the 100th hour of life was as follows: in the group of favorable outcome, the arterial oxygen extraction tension increased by 1 mmHg; in the group of unfavorable outcome, it increased by 1 mmHg; and in the group of lethal outcome, it decreased by 1 mm Hg.

At the end of the neonatal period, the arterial oxygen extraction tension in the group of favorable outcome reached 27 mmHg (the increase was 4 mmHg from the baseline), in the group of unfavorable outcome, it was 25 mmHg (the increase was 4 mm Hg from the baseline)

In the group of lethal case the arterial oxygen extraction tension was 22 mmHg, which increased only by 2 mmHg from the baseline.

It should be noted, that the lower limit of the referential interval for arterial oxygen extraction tension was achieved in no prognostic group; but in the group of favorable outcome, there was a stable increase of the values almost up to the lower limit of the referential interval.

Fig. 1, *e* demonstrates that baseline systemic oxygen consumption index and its values by the 100th hour of life are almost equal in groups of favorable and unfavorable outcomes. In the group of lethal outcome, the baseline systemic oxygen consumption index was significantly lower than in the groups of favorable and unfavorable outcomes, and it demonstrated a tendency toward a progressive decrease. A precipitous increase of systemic oxygen consumption index up to 65–68 ml/min/m² is observed in the group of favorable outcome beginning from approximately the 110th hour of life till the end of the early neonatal period, but in the group of unfavorable outcome, this index gradually decreased.

Therefore, the decrease of systemic oxygen consumption index in the group of unfavorable outcome reflects metabolic processes deceleration and indicates a terminal condition and multiple organ failure [7–9].

The estimation of the tissues oxygen consumption gives an opportunity to assess the effectiveness of the oxygen cascade functioning and to find optimal intensive care actions, as well as permits to predict the critical health condition outcome [8, 10].

It should be noted that mechanisms of newborns' oxygen status regulations are studied from different viewpoints [11–13].

Conclusion

The dynamic estimation of the most informative predictive factors helps to stratify groups of early outcome in critically ill newborns (whereas the statistical analysis sometimes fails to do that). It can be assumed, that scaling and calibration of timelines could help to

что не всегда позволяют сделать «статические» методы математического анализа. Можно предположить, что масштабирование и калибровка временных шкал позволит увидеть различную динамику показателей в группах раннего исхода критических состояний у новорожденных детей, а возможно и определить подгруппы в каждой из групп раннего исхода.

Выявленные разнонаправленные временные тенденции динамики показателей кислородного статуса в зависимости от раннего исхода критического состояния у новорожденных свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для выявления устойчивых трендов показателей и разработки трендовых индикаторов для дальнейшего создания концепции индивидуальных временных шкал, применимых для каждого пациента с целью решения задачи оптимизации интенсивной терапии.

Литература

1. Алюшин А.Л., Князева Е.Н. Темпомирь. Скорость восприятия и шкалы времени. М.: ЛКИ; 2008: 240.
 2. Алюшин А.Л., Князева Е.Н. Эндофизика и временные шкалы виртуального восприятия. *Вопросы философии*. 2007; 2: 80–96.
 3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Кушнерик Л.А., Паршин Е.В., Блинов С.А., Андреев В.В. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (6): 41–47.
 4. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>
 5. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс-синдроме. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 11 (1): 25–31.
 6. Мастыцкий С.Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. Минск: РУП «Институт рыбного хозяйства»; 2009: 51.
 7. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснов К.В., Паршин Е.В., Гордеев В.И. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 1: 11–14. PMID: 18376485
 8. Shoemaker W.C. Pathophysiology, monitoring, outcome prediction, and therapy of shock states. *Crit. Care Clin.* 1987; 3 (2): 307–358. PMID: 3332202
 9. Shoemaker W.C. Relationship of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med.* 1987; 13 (4): 230–243. PMID: 3611494
 10. Tulli G., Vignali G., Guadagnucci A., Mondello V. The oxygen status of the arterial blood in the critically ill. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1990; 50 (Suppl. 203): 107–118. <http://dx.doi.org/10.3109/00365519009087498>. PMID: 2128553
 11. Александрович Ю., Пшениснов К. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
 12. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Состояние мембраны эритроцитов недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 46–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>
 13. Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Долгих В.Т. Показатели кислородного статуса в оценке прогноза гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 35–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-35-41>
- see the dynamics of different parameters in groups of early outcomes in critically ill newborns and even to identify subgroups in each early outcome group.
- The multidirectional trends in the oxygen status dynamic depending on early outcome of critical illness in newborns demonstrate the need in further investigations to discover stable trends and development of trend indicators for further development of the theory of construction of individual timelines that could be applicable for each patient in order to optimize the intensive care.

References

1. Alyushin A.L., Knyazeva E.N. Tempomiry. Skorost vospriyatiya i shkaly vremeni. [Tempo-world. The speed of perception and timeline]. Moscow: LKI; 2008: 240. [In Russ.]
2. Alyushin A.L., Knyazeva E.N. Endofizika i vremennye shkaly virtualnogo vospriyatiya. [Endo-physics and time-scales of virtual perception]. *Voprosy Filosofii*. 2007; 2: 80–96. [In Russ.]
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Kushnerik L.A., Parshin E.V., Blinov S.A., Andreyev V.V. Osobennosti kislородного statusa u novorozhdennykh detei v zavisimosti ot etiologii kriticheskogo sostoyaniya. [Features of the oxygen status in newborns depending on the etiology of the critical state]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2011; 8 (6): 41–47. [In Russ.]
4. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenishnov K.V., Nurmagambetova B.K. Pokazateli kislородного statusa kak markery disfunktsii pochek u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>. [In Russ.]
5. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenishnov K.V., Nurmagambetova B.K. Osobennosti kislородного statusa u novorozhdennykh detei s ochen nizkoi i ekstremalno nizkoi masoi tela pri respiratornom distress-sindrome. [Features of the oxygen status in newborns with very low and extremely low birth weight with respiratory distress syndrome]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2014; 11 (1): 25–31. [In Russ.]
6. Mastitsky S.E. Metodicheskoe posobie po ispolzovaniyu programmy STATISTICA pri obrabotke dannykh biologicheskikh issledovaniy. [Guidelines on the use of STATISTICA program in the processing of biological research data]. Minsk: RUP «Institut Rybnogo Khozyaistva»; 2009: 51. [In Russ.]
7. Aleksandrovich Yu.S., Nurmagambetova B.K., Pshenishnov K.V., Parshin E.V., Gordeyev V.I. Sindrom poliorgannoi nedostatochnosti u novorozhdennykh. [Multiple organ dysfunctions in the newborn]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2008; 1: 11–14. PMID: 18376485. [In Russ.]
8. Shoemaker W.C. Pathophysiology, monitoring, outcome prediction, and therapy of shock states. *Crit. Care Clin.* 1987; 3 (2): 307–358. PMID: 3332202
9. Shoemaker W.C. Relationship of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med.* 1987; 13 (4): 230–243. PMID: 3611494
10. Tulli G., Vignali G., Guadagnucci A., Mondello V. The oxygen status of the arterial blood in the critically ill. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1990; 50 (Suppl. 203): 107–118. <http://dx.doi.org/10.3109/00365519009087498>. PMID: 2128553
11. Aleksandrovich Yu., Pshenishnov K. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
12. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E. Sostoyanie membrany eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh v ranнем neonatalном периоде. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The red blood cell membrane of preterm infants in the early neonatal period. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 46–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>. [In Russ.]
13. Perestoronina M.V., Korpacheva O.V., Palyanov S.V., Dolgikh V.T. Pokazateli kislородного statusa v otsenke prognoza gemodinamicheskogo arterialnogo protoka u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The parameters of the oxygen status in the assessment of prognosis of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus preterm neonatal infants. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 35–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-35-41>. [In Russ.]

Submitted 08.04.16

Поступила 08.04.16

РОЛЬ ВТОРИЧНЫХ ФАКТОРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В АКТИВАЦИИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г. А. Бояринов¹, Л. В. Бояринова¹, А. В. Дерюгина², О. Д. Соловьева¹,
Р. Р. Зайцев¹, О. В. Военнов¹, Е. В. Мошнина¹, А. В. Шумилова²

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

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

Role of Secondary Brain Damage Factors in Activation of Vascular-Platelet Hemostasis in Traumatic Brain Injury

G. A. Boyarinov¹, L. V. Boyarinova¹, A. V. Deryugina², O. D. Solov'eva¹,
R. R. Zaytsev¹, O.V. Voyennov¹, E.V. Moshnina¹, A.V. Shumilova²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod GSP-470, 603950, Russia

² N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University,
23, Gagarin Av., Nizhny Novgorod GSP-20, 603950, Russia

Цель исследования. Оценить роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при черепно-мозговой травме (ЧМТ).

Материал и методы. В ОРИТ проведено обследование и лечение 30 пострадавших с сочетанной ЧМТ. В посттравматическом периоде у больных исследовали показатели сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержание тромбоцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода в крови.

Результаты исследования показали, что сопровождающие сочетанную ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга (недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов) являются в то же время неспецифическими стимулами тромбоцитов и эндотелиоцитов кровеносных сосудов и, вследствие этого, вызывают системную активацию сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Заключение. Неспецифическая системная активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вторичными факторами у больных при сочетанной ЧМТ является одним из патогенетических компонентов ишемического повреждения мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Purpose of the study. To evaluate the role of secondary brain damage factors in activation of vascular-platelet hemostasis in traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. In the ICU, 30 patients with complex traumatic brain injury were examined and treated. In the posttraumatic period, in patient measurement of heart and vascular tone, platelets, hemoglobin, lactate, and active forms of oxygen in the blood were investigated.

The study results have showed that damaged brain secondary factors accompanying concomitant TBI (circulatory insufficiency, hypoxia, acidosis and increased free radical formation) represent at the same time nonspecific stimuli for platelets and cells of blood vessels that consequently, cause systemic activation of the vascular-platelet link within the hemostasis system.

Адрес для корреспонденции:

Геннадий Бояринов
E-mail: boyarin46@mail.ru

Correspondence to:

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

Conclusion. Non-specific systemic activation of the vascular-platelet hemostasis by secondary factors in the patients with concomitant TBI is one of pathogenetic components of ischemic brain damage.

Key words: traumatic brain injury; vascular-platelet hemostasis

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

Введение

Изучение повреждения нейронов и механизмов их защиты при критических состояниях является актуальной проблемой реаниматологии [1, 2]. У пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) к факторам, способствующим развитию вторичного повреждения мозга относят: артериальную гипотензию, гипоксию, избыточное образование активных форм кислорода, анемию, эндотоксемию, гипер- и гипоканию, нарушения водно-электролитного и энергетического обмена [3–5]. Обращает на себя внимание тот факт, что формирующиеся при ЧМТ вторичные факторы повреждения головного мозга в то же время могут являться значимыми стимулами, активирующими сосудисто – тромбоцитарное звено свертывания крови [6–8], которое осуществляется, главным образом, в системе микроциркуляции и играет важную роль в системе гемостаза [9, 10]. Известно, что все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в поддержании гемостазиологического гомеостаза и взаимосвязей системы регуляции агрегатного состояния крови с другими функциональными системами организма, однако сосудистый эндотелий при этом заслуживает особого внимания [6, 9, 11, 12]. В немногочисленных исследованиях, посвященных развитию процесса свертывания крови при ЧМТ, представлена в основном характеристика изменения эндотелия в сосудах первичного очага повреждения и перифокальной зоны головного мозга. Принимая во внимание тот факт, что повреждения сосудистого эндотелия при критических состояниях носят неспецифический характер [6, 11, 12], логично предположить, что и у больных после травмы головного мозга также может формироваться системное изменение микрорельефа люминальной поверхности микрососудов. Наиболее значимыми стимулами, активирующими эндотелиоциты кровеносных сосудов являются: гипоксия, свободные активные формы кислорода, воспалительные цитокины, вазоконстрикция, ацидоз, замедление кровотока, турбулентные потоки крови, увеличение вязкости крови, адреналин и норадреналин, тромбин, гистамин, иммунные комплексы, эндотоксины, повреждения и болезни эндотелия сосудов и др. [6, 9, 11–13]. Стимуляция люминальной поверхности микрососудов неспецифическими факторами сопровождается также синтезом и экспрессией эндотелиоцитами основных продуктов агрегации тромбоцитов: тромбоксана A_2 , фактора активации

Introduction

In injurers with traumatic brain injury (TBI) factors contributing to the development of secondary brain injury include: arterial hypotension, hypoxia, excessive reactive oxygen intermediate, anemia, endotoxemia, hyper- and hypocapnia, disorders of water-electrolyte, and energy metabolism [3–5]. It is noteworthy that secondary factors of brain damage emerging by TBI at the same time can be significant stimuli activating vascular – platelet blood clotting link [6–8], which takes place primarily in the micro-circulation system and plays an important role in the hemostasis system [9, 10]. It is known that all vascular wall components (endothelium, subendothelium, the middle and the outer coat) are involved in homeostasis maintenance and system interconnection of the blood regulation with other functional systems. In this case vascular endothelium is particularly noteworthy [6, 9, 11, 12]. In few studies on blood clotting process development in TBI the parameters of endothelium changes in vessels of brain primary site lesion and perifocal sites were described. Taking into account the fact that the vascular endothelium lesion in cases of the critical conditions were unspecific [6, 11, 12] it is logical to assume that in patients after brain injury a systemic change of microvessel luminal surface microrelief can also be formed. The most important stimuli activating endothelial cells of the blood vessels include: hypoxia, free reactive oxygen intermediate, inflammatory cytokines, vasoconstriction, acidosis, feebleness of circulation, turbulent blood flow, increased blood viscosity, adrenaline and noradrenaline, thrombin, histamine, immune complexes, endotoxin, injuries and diseases of vascular endothelium, etc. [6, 9, 11–13]. Stimulation of the microvessel luminal surface with unspecific factors is also accompanied by synthesis and expression of the endothelial cells of the platelet aggregation main products: thromboxane A_2 , platelet-activating factor and ADP, which lead to thrombocytopenia progression. Activation of adhesive and aggregating function is not carried out only by the endothelial factors listed above, but by hydroperoxides of polyunsaturated fatty acids formed during free-radical-induced autooxidation of phospholipids [10, 14, 15]. Literature data analysis substantiates our assumption that the secondary factors of damaged brain formed after TBI activate the platelet-vascular hemostasis.

The purpose of the study is to assess the role of secondary factors of damaged brain in the platelet-vascular hemostasis activation in TBI.

тромбоцитов и АДФ, что приводит к развитию тромбоцитопении. Активация адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов осуществляется не только вышеперечисленными эндотелиальными факторами, но гидроперекисями полиненасыщенных жирных кислот, образующихся в ходе свободнорадикального аутоокисления фосфолипидов [10, 14, 15]. Анализ литературных данных подтверждает высказанное нами предположение, что формирующие после ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга являются и активаторами сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Цель исследования — оценить роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при ЧМТ.

Материал и методы

В НРПЦ ОКБ им. Н. А. Семашко г. Нижнего Новгорода обследовали 30 пострадавших (мужчин — 18, женщин — 12, средний возраст 58 ± 6 лет) с сочетанной ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ в состоянии травматического шока II–III ст. При поступлении оценка общей тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II составляла $21,5 \pm 4,0$ баллов. Пациентам проводили стандартное лечение. Содержание тромбоцитов и гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе «Mindray BC 2300». Параметры сердечной деятельности и сосудистого тонуса исследовали методом интегральной реографии тела по М. И. Тищенко с помощью компьютерного комплекса «Диамант-М» (Россия), который автоматически определяет тип кардиогемодинамики. Оценивали: мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) — показатель, отражающий работу сердца при продвижении определенного объема крови в условиях преодоления сосудистого сопротивления, объемную скорость выброса (ОСВ) — соотношение систолического объема и время изгнания, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) — величину, зависящую от минутного объема сердца и проходимости прекапиллярного русла. Содержание лактата определяли из проб венозной (v. subclavia) крови на аппарате «Biosen c_lain» (Германия). Для оценки активности свободнорадикального окисления осуществляли измерение индуцированной железом и перекисью водорода хемилюминесценции сыворотки из проб артериальной крови на приборе БХЛ-07 (Россия). Изучали I_{\max} — суммарную активность свободнорадикальных реакций. Для определения уровня физиологической нормы вышеуказанного показателя проводили исследование крови, забор которой производили из кубитальной вены, утром, натощак у 60 здоровых лиц (женщин — 30, мужчин — 30; средний возраст 56 ± 5 лет), проживающих в Нижегородском регионе. Вышеперечисленный комплекс исследований проводили в 1-е (при поступлении) и через 3, 5, 7, 10 суток лечения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Для проверки гипотезы о виде распределения приме-

Materials and Methods

In N. A. Semashko Regional Hospital of Nizhny Novgorod, 30 injurers (men — 18, women — 12, average age 58 ± 6 years) with complex TBI admitted to the ICU at II–III degree traumatic shock condition were examined. At admittance, a general assessment of their severity condition by APACHE II score was 21.5 ± 4.0 . Patients underwent standard treatment. Platelets and hemoglobin were determined by hematologic Analyzer «Mindray BC 2300». Parameters of heart and vascular tone were studied by integral body rheography technique by M.I. Tishchenko using computer complex «Diamond-M» (Russia) which automatically determines the type of cardiac hemodynamic. Left ventricular contraction intensity (LVCI) is a value of heart functioning in some moving blood volume in conditions of vascular resistance overcoming. Volumetric flow rate (VFR) is a ratio of systolic volume and ejection time. Total peripheral vascular resistance (TPVR) — value depending on cardiac output and precapillary blood flow patency. Lactate was determined in samples of venous (v. subclavia) blood using «Biosen c_lain» unit (Germany). To assess the free radical oxidation activity measurement of iron and hydrogen peroxide-induced chemiluminescence of arterial blood samples serum was carried out using BCL-07 unit (Russia). To study I_{\max} — total activity of free radical reactions. To determine the physiological norm level of the above-mentioned indice we studied fasting blood which sampled from cubital vein in the morning in 60 healthy individuals (30 women, 30 men; average age 56 ± 5 years) living in the Nizhny Novgorod region. The above listed set of studies was conducted on day 1 (at admission) and at day 3, day 5, day 7, and day 10 of treatment.

Statistical data processing was performed using Microsoft Excel and Statistica 6.0. The results are presented as $M \pm m$, where M — mean, m — standard error of mean. To test the hypothesis that the distribution method Shapiro-Wilk test was used. Study of statistical regularities in the samplings was carried out using Student's test. Differences between average values were recognized significant at $P < 0.05$ statistical significance level. Correlation analysis was performed using r -Spearman criterion.

Results and Discussion

In the laboratory examination of patients, the platelet count decrease was already found on the first day of post-traumatic period (table). Thrombocytopenia was reached maximum on the day 3 and day 5 after the injury. Platelet count compared to one on the first day was decreased 13% and 15%, respectively. On the day 7 and day 10 the platelet count was increased and exceed the first day level in 1.6 and 2.2 times respectively, but did not reach the upper limits of due values.

It is known that hemodynamic improvements have a significant regulatory impact on the endothelial cells and platelet function [6–8], and injurers with complex TBI were hospitalized in ICU in a state of II–III rate traumatic shock. On the first day after the injury, LVCI in patients was reduced by 17% rel-

Динамика показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержания тромбоцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода у больных в посттравматическом периоде ($M \pm m$).

Dynamics of heart and vascular tone, platelets, hemoglobin, lactate, and active forms of oxygen in patients in post-traumatic period.

Indices	Regulatory values	Values of indices on the days of study				
		1 st	3 ^d	5 th	7 th	10 th
LVCI, W	2.0–4.5	1.66±0.21	1.61±0.20	2.03±0.40	2.13±0.28	1.88±0.24
VFR, ml/sec	150–390	130.3±13.5	130.2±12.5	176.4±10.6*	179.7±7.3*	177.4±4.2*
TPVR, dyne·cm ⁻⁵ ·sec	892–1348	1416±47.3	1536±22.2*	1346±32.0	1295±28.2*	1203±32.5*
Platelets ×10 ⁹ /L	150–450	143±9.0	125±7.0	122±8.0	229±13.0*	311±8.0*
Hemoglobin, g/L	13.5–15.5	10.2±0.5	9.4±0.6	10.8±0.7	11.0±0.5	11.6±0.5*
Lactate, mmol/L	0.9–1.7	2.25±0.10	3.50±0.12*	2.70±0.12*	2.60±0.10*	2.40±0.12
I _{max} , counts per sec	150±1.4	199±2.5#	209±1.9*#	217±1.9*#	197±1.1#	176±1.0*#

Примечание. Indices – показатели; Regulatory values – нормативные величины; Values of indices on the days of study – значения показателей по дням исследования; LVCI, W – МСЛЖ, Вт; VFR, ml/sec – ОСВ, мл/с; TPVR, dyne·cm⁻⁵·sec – ОПСС, дин·см⁻⁵·с; Platelets ×10⁹/L – тромбоциты, ×10⁹/л; Hemoglobin, g/L – гемоглобин, г/л; Lactate, mmol/L – лактат, ммоль/л; I_{max}, counts per sec – I_{max}, имп/сек. * – достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения относительно периода поступления больных; # – достоверность динамики I_{max} относительно нормативных величин (здоровые добровольцы).

Note. * – accuracy of measured outcome dynamics in treatment relative to patient admission term; # – accuracy of I_{max} dynamics to regulatory values (healthy volunteers)..

няли метод Шапиро-Уилка. Изучение статистических закономерностей в выборках осуществляли с применением критерия Стьюдента. Различия средних величин, признавали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия r -Спирмена.

Результаты и обсуждение

При лабораторном обследовании больных уже в первые сутки посттравматического периода было обнаружено снижение содержания тромбоцитов (табл.). Тромбоцитопения достигала максимума на 3-и и 5-е сутки после травмы. По сравнению с первыми сутками количество тромбоцитов, уменьшалось на 13 и 15% соответственно. На 7-е и 10-е сутки число тромбоцитов возросло и превышало уровень первых суток в 1,6 и 2,2 раза соответственно, но не достигало верхних границ должных величин.

Известно, что на функции эндотелиоцитов и тромбоцитов оказывают существенное регуляторное влияние гемодинамические сдвиги [6–8], а пострадавшие с сочетанной ЧМТ, госпитализированные в ОРИТ находились в состоянии травматического шока II–III ст. В первые сутки после травмы МСЛЖ снижалось на 17% относительно нижней границы должных величин. На 3-и сутки посттравматического периода, несмотря на проведение интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, она по-прежнему оставалась сниженной на 19,5%. На 5-е, 7-е и 10-е сутки травматической болезни МСЛЖ у пациентов увеличилась по сравнению с периодом их поступления, и достигала нижней границы должных величин.

ОСВ при поступлении и на 3-и сутки после травмы снижалось на 13%, по сравнению с ее должными величинами. На 5-е, 7-е и 10-е сутки посттравматического периода ОСВ у пациентов

активно к нижней границе должных величин. На 3-и сутки посттравматического периода, несмотря на острую инфузионную и трансфузионную терапию оно все еще снижено на 19,5%. На 5-е, 7-е и 10-е сутки посттравматического периода, ОСВ у пациентов увеличилось значительно на 22%, 28%, и 13%, соответственно, по сравнению с периодом поступления и достигло нижней границы должных величин.

При поступлении и на 3-и сутки после травмы ОСВ у пациентов снижалось на 13%, по сравнению с ее должными величинами. На 5-е, 7-е и 10-е сутки посттравматического периода ОСВ у пациентов

увеличилось значительно на 22%, 28%, и 13%, соответственно, по сравнению с периодом поступления и достигло нижней границы должных величин.

Тренд-анализ сердечной деятельности и сосудистого тонуса показывает, что недостаточность кровообращения сформировалась у пациентов в раннем посттравматическом периоде. В результате снижения LVCI и VFR снижается скорость кровотока, и в результате, и происходит сдвиг усилия в сторону стенки сосуда, и это приводит к более медленной секреции оксида азота клетками эндотелия. Последний является сильным антиагрегантным и вазодилатором. Дисбаланс эндотелий-зависимой сосудистой сократимости и релаксации, возникающий из этого является одним из механизмов увеличения TPVR. В замедленном кровотоке с оксидом азота снизилась циркуляция, образовалась агрегация тромбоцитов, эритроциты формируют rouleaux [7, 13, 16].

В результате развития недостаточности кровообращения и снижения гемоглобина в эритроцитах в организме пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы кислород

достоверно увеличилась на 35, 38 и 36% соответственно, по сравнению с периодом их поступления, и достигала нижней границы должных величин.

В 1-е и 3-и сутки после травмы ОПСС у пострадавших повышалось на 5 и 14% соответственно относительно должных величин. На 7-е и 10-е сутки травматической болезни ОПСС достоверно уменьшилось на 9% и 15% соответственно, по сравнению с периодом их поступления, и достигало верхней границы должных величин.

Анализ направленности изменений показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса свидетельствует, что в раннем посттравматическом периоде у больных формируется недостаточность кровообращения. В результате снижения МСЛЖ и ОСВ уменьшается скорость движения крови, а вследствие этого, и сила бокового сдвига в направлении к стенке сосуда, а это приводит к замедлению секреции эндотелиоцитами оксида азота. Последний является мощным антиагрегантом и вазодилататором. Возникающий при этом дисбаланс эндотелий – зависимой сократимости и релаксации сосудов является одним из механизмов повышения ОПСС. В медленно текущей крови со сниженной циркуляцией в ней оксида азота образуются агрегаты тромбоцитов, эритроциты собираются в монетные столбики [7, 13, 16].

Вследствие развивающейся недостаточности кровообращения и снижения содержания гемоглобина в эритроцитах в организме пациентов после перенесенной сочетанной ЧМТ формируется кислородная задолженность [17]. Концентрация молочной кислоты в венозной крови уже в первые сутки после травмы увеличилась на 32%, а на 3-и сутки на 106% относительно должных величин. На 5-е и 7-е сутки посттравматического периода, по сравнению с предшествующим этапом исследования, определяли снижение уровня лактата на 23 и 26% соответственно. Несмотря на относительное восстановление показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса на 10-е сутки после травмы содержание молочной кислоты по-прежнему оставалось высоким и превышало его должные значения на 60%. Анализируя направленность изменений представленных выше показателей, логично предположить, что кислородная задолженность сохранялась из-за низкого содержания гемоглобина в эритроцитах (табл.). Быстро развивающаяся и длительно сохраняющаяся гипоксия у больных, перенесших сочетанную ЧМТ, оказывала неблагоприятное воздействие на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза и способствовала повышению образованию активных форм кислорода.

Активность свободнорадикальных процессов (I_{\max}) в артериальной крови в 1-е сутки после травмы возросла на 33% и на протяжении последую-

debt formes [17]. During the first day after injury lactic acid concentration in venous blood of injurers increased by 32% and it increased by 106% compared to proper values on day 3. On day 5 and day 7 of post-traumatic period compared to the previous study phase the lactate decrease by 23% and by 26%, respectively, was defined. Despite the relative indicators of recovery of cardiac activity and vascular tone on day 10 after the injury of lactic acid content remained high and exceed its proper value by 60%. By analyzing the trend of changes of the indicators presented above it is logical to assume that such hemodynamics indicates the oxygen debt in the injurer bodies due to low hemoglobin in erythrocytes (table). Fulminant and long-persistent hypoxia in patients experienced complex TBI resulted in an adverse effect on vascular-platelet link of hemostatic system and contributed to increased formation of reactive oxygen intermediate.

On day 1 after injury the activity of free radical processes (I_{\max}) in arterial blood increased by 33% and over the next 10 days of post-traumatic period was significantly higher than that in healthy individuals. Such a high and long-maintained level of circulating active forms of oxygen in arterial blood, in turn, also helped trigger the effect on vascular-platelet link of the hemostatic system.

The correlation analysis between the amount of platelets circulating in blood and secondary factors of brain damage (indicators of cardiac activity (LVCI, VFR), vascular tone (TPVR), hypoxia (lactate, hemoglobin), and total activity of free radical reactions) showed that in patients after TBI an interaction of their dynamics has place in the post traumatic period. Thus, developing thrombocytopenia in injurers on 3–5 days post injury with a subsequent reduction in platelet count to physiological values was accompanied by co-directional power dynamics of left ventricular contraction intensity and volumetric flow rate, as indicated by the presence of correlations between the average force ($r=0.36$, and 0.59 , respectively; $P<0.05$). In response to changes of cardiac function in these patients, a compensatory reaction of vasospastic reaction with the subsequent peripheral vessel relaxation has been observed in the post traumatic period. With the change in platelet a count detection between a strong negative correlation indicated the generality of this trend ($r=-0.84$; $P<0.05$). In view of the detected severity dynamics of hypoxic manifestations developing in patients after undergoing complex TBI, the change in hemoglobin codirectional to number of platelets and blood metabolic parameters – concentrations of lactate and reactive oxygen intermediate – was detected ($r=0.80$; -0.45 and -0.93 respectively; $P<0.05$).

Analysis of the study results showed that in the injurers experiencing a complex TBI, already on the

щих 10-и суток посттравматического периода достоверно превышала таковую у здоровых добровольцев. Такой высокий и длительно поддерживающийся уровень циркулирующих активных форм кислорода в артериальной крови, в свою очередь, также оказывал активирующее действие на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза.

Проведенный корреляционный анализ между количеством циркулирующих в крови тромбоцитов и вторичными факторами повреждения мозга — показателями сердечной деятельности (МСЛЖ, ОСВ), сосудистого тонуса (ОПСС), гипоксии (содержание гемоглобина, лактата) и суммарной активностью свободнорадикальных реакций показал, что у пациентов после ЧМТ имеет место сопряженность их динамики в посттравматическом периоде. Так, развивающаяся у пострадавших тромбоцитопения на 3–5-е сутки после травмы с последующим восстановлением количества тромбоцитов до физиологических значений, сопровождалась сонаправленной динамикой мощности сокращений левого желудочка и объемной скорости выброса, на что указывало наличие корреляций средней силы между ними ($r=0,36$ и $0,59$ соответственно; $p<0,05$). В ответ на изменения сердечной деятельности в посттравматическом периоде наблюдали компенсаторную вазоспастическую реакцию с последующей релаксацией периферических сосудов. На общность этой тенденции с изменением уровня тромбоцитов указывало выявление между ними сильной отрицательной связи ($r=-0,84$; $p<0,05$). С учетом выявленной динамики выраженности гипоксических проявлений, развивающихся у больных после перенесенной сочетанной ЧМТ, обнаруживали сонаправленное количеству тромбоцитов изменение содержания гемоглобина и метаболических показателей крови — концентрации лактата и активных форм кислорода ($r=0,80$; $-0,45$ и $-0,93$ соответственно; $p<0,05$).

Анализ результатов проведенного исследования показал, что у пострадавших, перенесших сочетанную ЧМТ, уже в первые сутки посттравматического периода формируются изменения сердечно-сосудистой и метаболической систем, развивается тромбоцитопения. Причинами артериальной гипотонии у пострадавших с тяжелой ЧМТ являются нарушения центральной регуляции гемодинамики и гиповолемия [18, 19]. Нарушения центральной регуляции гемодинамики возникают вследствие распространения дислокационного синдрома на уровень продолговатого мозга с вовлечением в патологический процесс сосудодвигательного центра или при первичном ушибе ствола мозга [20–23]. Гиповолемия обусловлена шоком и кровопотерей, а также внечерепными повреждениями (переломами костей скелета, повреждениями внутренних органов).

first day of post-traumatic period changes in cardiovascular and metabolic systems are forming and thrombocytopenia is developing. Causes of hypotension in the injurers with severe TBI includes disorders of hemodynamic central regulation and hypovolemia [18, 19]. Central hemodynamic regulation abnormalities are due to dissemination of dislocation syndrome at the medulla oblongata level with vasomotor center involvement in pathological process or in primary brain-stem contusion [20–23]. Hypovolemia was caused by shock and blood loss, as well as extracranial injuries (fractures of the skeleton bones and internal organs injury). Identified trends of functional myocardium changes (LVCI, VFR) and vascular status (TPVR) in post traumatic period indicate the formation of the circulatory inefficiency in patients with complex TBI, and consequently, a decrease of endothelial relaxing factor (nitric oxide) synthesis; it is known that the main control of its expression is a force acting on endothelium in blood flow [13, 16]. Reducing the nitric oxide generation leads to an imbalance of pro- and antioxidant systems of endothelium, which in turn exacerbates the vessel damage and activates vascular-platelet hemostasis [13, 16, 24].

As a result of developing circulatory inefficiency and hemoglobin decrease in injurers, the oxygen transport is reduced and combined hypoxia develops. In hypoxic conditions in organs a metabolic chaos activates free radical oxidation and energy shortage leading to disorder of tissue respiration at the mitochondrial level [17, 25–27] including the endothelial cells in blood vessels and platelets. This causes a significant reduction in ATP reservoir and increase of ADP and AMP concentrations. Reduction in the ATP/ADP+AMP defines phosphofructokinase activation that increases the reaction rate of anaerobic glycolysis. Glucose begins to dispose predominantly by anaerobic way, which leads to lactate accumulation in cell cytoplasm and blood; there is intracellular and systemic acidosis. The latter may cause some protein denaturation and granular degeneration, which is a morphologic manifestation of severe hypoxia. In addition, one of the negative consequences of intracellular lactic acidosis is a depression of key enzymes of glycolysis, the Krebs cycle and respiratory chain (phosphofructokinase, NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase), which in turn leads to aggravation of existing energy deficit and closes the circulus vituosus of energy deficiency. Persistent dysfunction of mitochondria of endothelial cells and platelets reduces their functional activity and induces cell death [21, 25, 26, 28].

In post traumatic period free radicals excessive accumulation in bloodstream determines the oxidative modification of proteins, lipids, nucleic acids, carbohydrates and in the reactions of superoxide-nitric oxide a toxic compound-peroxynitrite which is able to destroy vascular wall cells is formed [24, 29–31].

Выявленная направленность изменений функциональных показателей миокарда (МСЛЖ, ОСВ) и состояния сосудов (ОПСС) в посттравматическом периоде свидетельствует о формировании у больных с сочетанной ЧМТ недостаточности кровообращения и, вследствие этого, об уменьшении синтеза эндотелиального фактора релаксации — оксида азота, ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [13, 16]. Снижение генерации оксида азота приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем эндотелия, что в свою очередь усугубляет повреждение сосудов и активирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [13, 16, 24].

Вследствие развивающейся недостаточности кровообращения и уменьшения содержания гемоглобина снижается транспорт кислорода и развивается смешанная гипоксия. В условиях гипоксии в органах развивается «метаболический хаос», активация свободнорадикального окисления и энергетический голод, что приводит к расстройству тканевого дыхания на уровне митохондрий [17, 25–27], в том числе и в эндотелиоцитах кровеносных сосудов и тромбоцитах. Это вызывает значительное снижение запасов АТФ и увеличение концентрации АДФ и АМФ. Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ+АМФ определяет активацию фермента фосфофруктокиназы, что способствует увеличению скорости реакции анаэробного гликолиза. Глюкоза начинает утилизироваться преимущественно анаэробным путем, что приводит к накоплению лактата в цитоплазме клетки и крови — возникает внутриклеточный и системный ацидоз. Последний может стать причиной денатурации некоторых белков и зернистой дистрофии, которая является морфологическим проявлением острой гипоксии. Кроме этого, одним из негативных последствий внутриклеточного лактатацидоза является угнетение основных ферментов гликолиза, цикла Кребса и дыхательной цепи (фосфофруктокиназа, НАДН-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза), что, в свою очередь, приводит к усугублению уже имеющегося дефицита энергии и замыкает порочный круг энергодефицита. Длительно сохраняющаяся дисфункция митохондрий эндотелиоцитов и тромбоцитов вызывает снижение их функциональной активности и гибели клетки [21, 25, 26, 28].

Избыточное накопление свободных радикалов в сосудистом русле в посттравматическом периоде определяет окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, а в реакциях супероксида и оксида азота образуется токсическое соединение — пероксинитрит, способный разрушать клетки стенок сосудов [24, 29, 30, 31].

Формирующиеся у больных с сочетанной ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга

Emerging in patients with complex TBI the secondary factors of damaged brain (circulatory insufficiency, hypoxia, acidosis, and increased formation of free radicals) cause system restructuring of endothelial cell cytoskeleton and dysfunction of vessel endothelial lining. The factors listed above and endotoxemia developing after TBI, abnormalities of blood hemorheology [6, 7, 9, 11] activate the endothelial cells of blood vessels. Procoagulant properties appear in stimulated endothelial cells and, consequently, the consumption of platelets occurs, i.e. it is included platelet link of hemostasis. Platelet response to stimulating action of endothelial and subendothelial substances activating the coagulation processes develops uniformly: secretion of platelet storage pool content (ADP, serotonin, adrenaline, noradrenaline, dopamine, histamine, Ca^{2+} , von Willebrand factor, etc.) occurs into the external environment; platelets change shape, pseudopodia appear on theirs, they «flatten» and fix to the subendothelial matrix and/or connect with each other, and other blood cells (adhesion and aggregation); on the outer surface of platelets a large amount of acidic phospholipids with procoagulative properties — f. 3 platelets appears [6–10].

Non-specific systemic activation of vascular-platelet link of hemostatic system is an important pathogenetic mechanism of development of systemic inflammatory response, endogenous intoxication, fluid and electrolyte disorders, multiple organ failure, hemostasiologic syndromes [9, 11, 32]. Therefore, targeted correction of vascular-platelet hemostasis abnormalities in the acute period after TBI is an obligatory pathogenetically substantiated component of the traumatic disease comprehensive treatment.

Conclusion

Analysis of the results and literature data shows that secondary factors of the damaged brain accompanying complex TBI (circulatory insufficiency, hypoxia, acidosis, increased formation of free radicals) are also nonspecific stimuli and, consequently, can cause system platelet for platelets and cells activation in hemostasis. Results of these processes include microcirculatory complications that trigger mechanisms of secondary ischemic brain damage, thereby exacerbating the severity of the primary damage.

(недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов) вызывают системную перестройку и дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудов. Перечисленные выше факторы, а также развивающиеся после ЧМТ эндотоксемия, нарушения гемореологии крови [6, 7, 9, 11] активируют эндоте-

лиоциты кровеносных сосудов. У стимулированных эндотелиальных клеток появляются прокоагулянтные свойства и, вследствие этого, происходит потребление тромбоцитов, т.е. включается тромбоцитарное звено гемостаза. Реакция тромбоцитов на стимулирующее воздействие эндотелиальных и субэндотелиальных субстанций, активирующих процессы гемокоагуляции, развивается однотипно: происходит секреция содержимого пулов хранения тромбоцитов (АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, Ca^{2+} , фактор Виллебранда и др.) во внешнюю среду; тромбоциты меняют форму, у них появляются псевдоподии, они «распластываются» и фиксируются на субэндотелиальном матриксе и/или соединяются друг с другом и другими клетками крови (происходит адгезия и агрегация); на наружной поверхности тромбоцитов появляется большое количество кислых фосфолипидов с прокоагулянтными свойствами — ф.3 тромбоцитов [6–10].

Неспецифическая системная активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза является важным патогенетическим механизмом развития системного воспалительного ответа,

эндогенной интоксикации, водно-электролитных нарушений, полиорганной недостаточности, гемостазиологических синдромов [9, 11, 32]. Поэтому целенаправленная коррекция нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде после ЧМТ является обязательным патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения травматической болезни.

Заключение

Из анализа полученных результатов и литературных данных следует, что сопровождающие сочетанную ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга: недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз, повышенное образование свободных радикалов являются в то же время неспецифическими стимулами тромбоцитов и эндотелиоцитов и, вследствие этого, могут вызывать системную активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Следствием этих процессов является нарушение микроциркуляции, а это запускает механизмы вторичного ишемического повреждения мозга, усугубляя тем самым тяжесть первичных повреждений.

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. *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>
3. *Лебедев В.В., Крылов В.В.* Неотложная нейрохирургия. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 568.
4. *Крылов В.В., Петриков С.С.* Нейрореанимация. Практическое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2010: 176.
5. *Пурас Ю.В., Талыпов А.Э.* Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть 1. Внутречерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга. *Неотложная мед. помощь. Журн. им. Н.В. Склифосовского*. 2012; 1: 56–65.
6. *Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голецова З.Ш., Говорова Н.В., Шербаков П.Н.* Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым; 2003: 168.
7. *Долгов В.В., Свирич П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада; 2005: 227.
8. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008: 292.
9. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988: 528.
10. *Чубуков Ж.А.* Фактор Виллебранда и дисфункция эндотелия при стрессе. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012; 2 (32): 40–45.
11. *Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М.* Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13 (4): 4–11.
12. *Трофимов А.О., Калетев Г.В., Военнов О.В., Юрцев М.Ю., Трофимова С.Ю., Азаркова Д.И.* Нарушение церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 14 (2): 4–15.
13. *Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А.* Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарма-тека. Кардиология/неврология*. 2008; 169 (15): 92–97.
14. *Ромаскевич Ю. А.* Нарушения обмена липидов и системы пероксидации у больных с травматической болезнью спинного мозга. *Здоровье нации*. 2012; 1: 164–167.

References

1. *Avrushchenko M.S., Ostrova I.V., Volkov A.V.* Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neyrotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinje mozhechka (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. *Ostrova I.V., Avrushchenko M.S.* Ekspressiya mozgovogo neyrotroficheskogo 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.]
3. *Lebedev V.V., Krylov V.V.* Neotlozhnaya neirokhirurgiya. [Emergency neurosurgery. Manual for physicians]. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 568. [In Russ.]
4. *Krylov V.V., Petrikov S.S.* Neiroreanimatsiya. Prakticheskoe rukovodstvo. [Neuroanesthesia. Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 176. [In Russ.]
5. *Puras Yu.V., Talypov A.E.* Faktory vtorichnogo ishemicheskogo povrezhdeniya golovnoy mozga pri cherepno-mozgovoy travme. Chast 1. Vnutricherepnye i vnecherepnye faktory vtorichnogo povrezhdeniya mozga. [Factors of secondary ischemic brain injury in traumatic brain injury. Part 1: Intracranial and extracranial factors of secondary brain injury]. *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch. Zhurnal Imeni N.V.Sklifosovskogo*. 2012; 1: 56–65. [In Russ.]
6. *Semchenko V.V., Voinov A.Yu., Golevtsova Z.Sh., Govorova N.V., Shcherbakov P.N.* Gemostaz i sosudisty endotelii pri cherepno-mozgovoy travme. [Hemostasis and vascular endothelium in traumatic brain injury]. Омск-Надым; 2003: 168. [In Russ.]
7. *Dolgov V.V., Svirin P.V.* Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. [Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis]. Moscow-Tver: Triada; 2005: 227. [In Russ.]
8. *Barkagan Z.S., Momot A.P.* Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza. [Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders]. Moscow: Newdiamed; 2008: 292. [In Russ.]
9. *Barkagan Z.S.* Gemorrahicheskie zabolevaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 528. [In Russ.]
10. *Chubukov Zh.A.* Faktor Villebranda i disfunktsiya endotelii pri strasse. [Von Willebrand factor and endothelial dysfunction in stress]. *Problemy Zdorovya i Ekologii*. 2012; 2 (32): 40–45. [In Russ.]

15. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсальмова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11-3: 611–617.
16. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая диагностика*. 2005; 6: 15–18. PMID: 16078527
17. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *МедиАЛЬ*. 2014; 11 (1): 23–26.
18. Титова Ю.В., Петриков С.С. Коррекция гемодинамики у больных с внутричерепными кровоизлияниями. *Вестн. интенс. терапии*. 2010; 1: 21–27.
19. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Влияние гипотензии в догоспитальном периоде на исход хирургического лечения пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина катастроф*. 2010; 3: 27–31.
20. Reed A.R., Welsh D.G. Secondary injury in traumatic brain injury patients – a prospective study. *S. Afr. Med. J.* 2002; 92 (3): 221–224. PMID: 12040951
21. Marín-Caballeros A.J., Murillo-Cabezas F., Cayuela-Domínguez A., Domínguez-Roldán J.M., Rincón-Ferrari M.D., Valencia-Anguita J., Flores-Cordero J.M., Muñoz-Sánchez M.A. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): R670–R676. PMID: 16356218
22. Петриков С.С., Титова Ю.В., Гусейнова Х.Т., Солодов А.А., Хамидова Л.Т., Крылов В.В. Внутричерепное давление, церебральная перфузия и метаболизм в остром периоде внутричерепного кровоизлияния. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2009; 1: 11–17. PMID: 19507309
23. Лебедев В.В., Крылов В.В. Дислокационный синдром при острой нейрохирургической патологии. *Нейрохирургия*. 2000; 1–2: 4–11.
24. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., Погорельцев В.И. Оценка интегральной антиоксидантной емкости плазмы крови по ее реакции с супероксидным анион-радикалом. *Клиническая диагностика*. 2005; 6: 12–15. PMID: 16078526
25. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2011; 1: 3–19. PMID: 21692223
26. Александрович Ю.С., Пиенсисов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
27. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Брусенцова О.М. Есть ли место для сукцината в программе терапии шока. *Вестн. интенс. терапии*. 2015; 4: 16–21.
28. Деметьева И.И. Мониторинг концентрации лактата и кислородного статуса для диагностики и коррекции гипоксии у больных в критическом состоянии (лекция). *Клиническая диагностика*. 2003; 3: 25–32. PMID: 12715394
29. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Якубенко Е.Д., Кишеня М.С., Пищулина С.В., Ельский А.В. Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>
30. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В. Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем. *МедиАЛЬ*. 2015; 2 (16): 31–35.
31. Титов В.Н., Лисицин Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты. *Клиническая диагностика*. 2005; 6: 3–12. PMID: 16078525
32. Кармен Н.Б., Мороз В.В., Маевский Е.И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 1). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 56–59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-56>
33. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Metody diagnostiki endotelialnoi disfunktsii. [Methods of endothelial dysfunction diagnosis]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 (4): 4–11. [In Russ.]
34. Trofimov A.O., Kaletyev G.V., Voennov O.V., Yuryev M.Yu., Trofimova S.Yu., Agarkova D.I. Narusheniye tserebralnoi mikrotsirkulyatsii pri cherepno-mozgovoi travme. [The disturbances of cerebral microcirculation in severe head injury]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2015; 14 (2): 4–15. [In Russ.]
35. Mikhin V.P., Grigoryeva T.A., Tsukanova Yu.A. Disfunktsiya sosudistogo endoteliya u bolnykh arterialnoi gipertenzii na fone sakharnogo diabeto i vozmozhnost ee korrektsii meksikorom. [Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus and possibility of its correction with Mexicor]. *Farmateka. Kardiologiya/Nevrologiya*. 2008; 169 (15): 92–97. [In Russ.]
36. Romaskevich Yu.A. Narusheniya obmena lipidov i sistemy peroksidatsii u bolnykh s travmaticheskoi boleznju spinного mozga. [Lipid metabolism and peroxidation system disturbances in spinal trauma patients]. *Zdorovye Natsii*. 2012; 1: 164–167. [In Russ.]
37. Kade A.Kh., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaya A.Yu., Bogdanova Yu.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N. Fiziologicheskie funktsii sosudistogo endoteliya. [Physiological functions of vascular endothelium]. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2011; 11–3: 611–617. [In Russ.]
38. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Skrininng-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v sыворотке крови. [Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 15–18. PMID: 16078527. [In Russ.]
39. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Moshmina E.V., Zaitsev R.R., Voennov O.V., Solovyeva O.D., Matyushkova E.A. Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksii u bolnykh s sochetannoi torakoabdominalnoi travmoi. [Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma]. *MediAL*. 2014; 1 (11): 23–26. [In Russ.]
40. Titova Yu.V., Petrikov S.S. Korrektsiya gemodinamiki u bolnykh s vnutricherepnymi krovoizliyaniyami. [Hemodynamics correction in patients with intracerebral hemorrhages]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2010; 1: 21–27. [In Russ.]
41. Puras Yu.V., Talypov A.E. Vliyaniye gipotenzii v dogospitalnom periode na iskhod khirurgicheskogo lecheniya postradavshikh s tyazheloi cherepno-mozgovoi travmoi. [Influence of prehospital period of hypotension on outcomes of surgical treatment of patients with severe craniocerebral trauma]. *Meditsina Katastrof*. 2010; 3: 27–31. [In Russ.]
42. Reed A.R., Welsh D.G. Secondary injury in traumatic brain injury patients – a prospective study. *S. Afr. Med. J.* 2002; 92 (3): 221–224. PMID: 12040951
43. Marín-Caballeros A.J., Murillo-Cabezas F., Cayuela-Domínguez A., Domínguez-Roldán J.M., Rincón-Ferrari M.D., Valencia-Anguita J., Flores-Cordero J.M., Muñoz-Sánchez M.A. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): R670–R676. PMID: 16356218
44. Petrikov S.S., Titova Yu.V., Guseinova Kh.T., Solodov A.A., Khamidova L.T., Krylov V.V. Vnutricherepnoye davlenie, tserebralnaya perfuziya i metabolism v ostrom periode vnutricherepnogo krovoizliyaniya. [Intracranial pressure, cerebral perfusion and metabolism in acute period of intracranial hemorrhage]. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2009; 1: 11–17. PMID: 19507309. [In Russ.]
45. Lebedev V.V., Krylov V.V. Dislokatsionnyi sindrom pri ostroi neurokhirurgicheskoi patologii. [Dislocation syndrome in acute neurosurgical disease]. *Neurokhirurgiya*. 2000; 1–2: 4–11. [In Russ.]
46. Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K., Pogoreltsev V.I. Otsenka integralnoi antioksidantnoi emkosti plazmy krovi po ee reaktzii s superoksidnym finion-radikalom. [Estimation of the integral antioxidant capacity of blood plasma from its reaction with a superoxide anion radical]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 12–15. PMID: 16078526. [In Russ.]
47. Lukyanova L.D. Sovremennyye problemy adaptatsii k gipoksii. Signalnye mekhanizmy i ikh rol v sistemnoy regulyatsii. [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2011; 1: 3–19. PMID: 21692223. [In Russ.]
48. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
49. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Brusentsova O.M. Est li mesto dlya suksinatov v programme terapii shoka. [Is there a place for succinates in shock treatment algorithm]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2015; 4: 16–21. [In Russ.]
50. Demetyeva I.I. Monitoring kontsentratsii laktata i kislorodnogo statusa dlya diagnostiki i korrektsii gipoksii u bolnykh v kriticheskom sostoyanii (lektsiya). [Monitoring of lactate level and oxygen status

Поступила 22.03.16

- for diagnosis and correction of hypoxia in critically ill patients (a lecture)]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 3: 25–32. PMID: 12715394. [In Russ.]
29. *Elsky V.N., Zyablitsev S.V., Yakubenko E.D., Kishenya M.S., Pishchulina S.V., Elsky A.V.* Perekisnoe okislenie lipidov pri cherepno-mozgovoï travme (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid peroxidation in brain injury (experimental study). *General Reanimatology*]. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>. [In Russ.]
30. *Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Boyarinoва L.V., Solovyeva O.D., Zaitsev R.R., Moshnina E.V., Voennov O.V., Shumilova A.V.* Eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty primeneniya meksikora dlya korrektsii narushenii pro- i antioksidantnoi system. [Experimental confirmation and results of mexicor administration for correction of pro- and antioxidant systems]. *MediAL*. 2015; 2 (16): 31–35. [In Russ.]
31. *Titov V.N., Lisitsin D.M.* Regulyatsiya perekisnogo okisleniya *in vivo* kak etapa vospaleniya. Oleinovaya kislota, zakhvatchiki aktivnykh form kisloroda i antioksidanty. [In vivo peroxidation regulation as a stage of inflammation. Oleic acid, acceptors of active oxygen forms, and antioxidants]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 3–12. PMID: 16078525. [In Russ.]
32. *Karmen N.B., Moroz V.V., Mayevsky E.I.* Mekhanizmy vtorichnogo povrezhdeniya neironov pri tyazheloi cherepno-mozgovoï travme (chast 1). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (part 1). *General Reanimatology*]. 2011; 7 (4): 56–59. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-56>. [In Russ.]

Submitted 22.03.16

**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 иГС)

по адресу: пр. Вернадского, 84 (станция метро «Юго-западная»)

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

Материалы конференции будут опубликованы в виде сборника.

Правила подачи тезисов на сайте <http://spasti-zhizn.ru>

Количество тезисов от 1 участника — не более 3.

Участие в работе конференции возможно в формах:

1. Тезисы и устный доклад.
2. Публикация тезисов без доклада.

Подробная информация о конференции представлена
на сайте <http://spasti-zhizn.ru>

По вопросам участия в научной программе конференции просьба
обращаться в научно-организационный отдел НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского:
тел./факс: +7 (495) 650-96-77; e-mail: or_org@mail.ru, niiorramn@niiorramn.ru

По организационным вопросам участия в конференции
(регистрация, оплата участия, проживание, заказ туристических услуг)

обращаться в компанию «СТО Конгресс»
к проектному менеджеру, Лилии Обуховой: тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140;
e-mail: lobuhova@ctogroup.ru

ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

С. В. Качур^{1,2}, В. Т. Долгих¹, О. В. Корпачева¹, О. В. Леонов²

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

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

Application of Multimodal Anesthesia in Surgical Interventions for Lung Cancer

S.V. Kachur^{1,2}, V.T. Dolgikh¹, O.V. Korpacheva¹, O.V. Leonov²

¹ Omsk State Medical University,
12, Lenina Str., Omsk 644099, Russia

² Omsk Cancer Center,
9, Zavertyaeva Str., Omsk 644013, Russia

Цель исследования — патогенетически обосновать целесообразность использования мультимодальной анестезии у больных со злокачественными новообразованиями легких для повышения эффективности обезболивания.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 74 пациента (59 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 46 до 60 лет со злокачественными новообразованиями легких. 42 пациента (основная группа) были оперированы в условиях мультимодальной анестезии с эпидуральной блокадой, а 32 пациента (группа сравнения) — в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ. Выполнены следующие виды оперативного лечения: атипичная резекция легкого, лобэктомия и пневмонэктомия. В дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периоде исследовали параметры системной гемодинамики, определяли в плазме крови содержание адреналина, норадреналина, дофамина, кортизола, инсулина и глюкозы, а в артериальной крови — параметры кислотно-основного состояния. С помощью визуально-аналоговой шкалы оценивали интенсивность боли. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0 и Biostat. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку вариационный ряд не подчинялся закону нормального распределения, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили).

Результаты. Установлено, что важнейшим патогенетическим фактором, вызывающим у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований легких в условиях стандартного обезболивания, является выраженная активация симпатoadреналовой системы вследствие воздействия хирургического стресса. Это проявляется нарушениями параметров центральной гемодинамики, метаболизма, ноцицепции и кислородного баланса организма. При операциях, выполненных в условиях мультимодальной анестезии, выявляются минимальные изменения основных параметров гомеостаза, имеющие краткосрочный, компенсированный и обратимый характер. Болевой синдром по окончании операции и в раннем послеоперационном периоде либо отсутствует, либо характеризуется как слабовыраженный.

Заключение. Операции по удалению злокачественных новообразований легких, отличающиеся высокой травматичностью и имеющие «тонкую грань» между компенсацией и декомпенсацией основных витальных функций в периоперационном периоде, целесообразнее проводить в условиях мультимодальной анестезии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли органов дыхания; обезболивание; системная гемодинамика; метаболизм; КОС

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Mr.Vladimir Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Objective. To prove pathogenically the reasonability of multimodal anesthesia in patients with lung cancer to improve the efficacy of pain management.

Materials and methods. 74 patients (59 men and 15 women) aged 46 to 60 years with lung cancer were examined and treated. 42 patients (the main group) underwent surgery under multimodal anesthesia accompanied with epidural blockade, and 32 patients (the comparison group) were subjected to a surgical intervention under inhalation and intravenous anesthesia with mechanical ventilation. The surgeries including atypical lung resection, lobectomy and pneumonectomy were performed. In preoperative, intraoperative and early postoperative periods, the systemic hemodynamics parameters were determined; adrenaline, noradrenaline, dopamine, cortisol, insulin and glucose were measured in plasma, and acid-base balance parameters — in arterial blood. Pain intensity was assessed by the visual analog scale. Data processing was carried out using Microsoft Excel 2000, STATISTICA-6.0 and Biostat software. Normality of distribution was assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Since the ordered sample did not follow the normal distribution law, the data are presented as a median (Me) and interquartile amplitude (25 and 75 percentiles).

Results. It has been found that the most significant pathogenic factor in patients being operated due to lung cancer under the standard anesthesia is the expressed activation of the sympathoadrenal system due to the impact of surgical stress. This is manifested by disorders of the central hemodynamic parameters, such as metabolism, nociception and oxygen balance. In surgeries carried out under multimodal anesthesia, the minimal changes of basic homeostasis parameters are registered; these changes are short-termed, compensated and reversible. Pain syndrome upon completion of surgery and in the early postoperative period is either absent or mild.

Conclusion. It is more expedient to perform surgeries to remove malignant tumors in the lungs under the multimodal anesthesia, because these interventions are distinguished by high traumatic rate and having a «fine line» between compensation and decompensation of the basic vital functions in the perioperative period.

Key words: malignant tumors of the respiratory organs; anesthesia; systemic hemodynamics; metabolism; ABS

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-52-64

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями легких с каждым годом неуклонно возрастает [1, 2], около 50% всех заболевших — лица трудоспособного и социально-активного возраста (от 46 до 60 лет) [3]. Методы мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии легких значительно расширяют возможности диагностики злокачественных новообразований легких [4, 5], что позволяет выявлять опухоли на ранних стадиях, когда они поддаются радикальному хирургическому лечению [6].

Задача анестезиологического пособия заключается в максимальной защите оперируемого пациента от хирургического стресса [7, 8]. Одним из важнейших компонентов анестезии является обезбоживание в периоперационном периоде. Учитывая требования современного протокола ранней реабилитации [9, 10], стратегия обезбоживания состоит в мультимодальности, максимальной оптимизации и адаптации к объему хирургического вмешательства. При неадекватной антиноцицептивной защите происходит выраженная активация симпатoadреналовой системы в рамках стресс-реакции [11], что приводит к повышению содержания в крови основных гормонов стресса (катехоламинов и кортизола), изменению параметров центральной гемодинамики, усилению катаболических процессов, выраженным метаболическим изменениям и нарушению

Introduction

The incidence rate of malignant neoplasms of the lungs has been steadily increasing every year [1, 2], about 50% of all cases are working age and socially active population (from 46 to 60 years) [3]. Multi-layer spiral CT and PET considerably expand the possibilities for lung malignant tumors diagnosis [4, 5] to detect the early stage tumors, when they respond to the radical surgical treatment [6].

The aim of anesthetic support consists in maximal protection of the operated patient from the surgical stress [7, 8]. One of the most crucial components in anesthesia is pain management in the perioperative period. Taking into consideration the requirements of modern protocol for early rehabilitation [9, 10], the strategy for pain management is multimodality, and maximal optimization and adaptation to the extent of surgical intervention. In case of inadequate antinociceptive protection, an expressed activation of the sympathoadrenal system occurs [11], leading to elevation of basic stress hormones, such as catecholamines and cortisol, change of the central hemodynamics parameters, enhancement of catabolic processes, marked metabolic changes and dyscrasia in the perioperative period [12–14]. Studies on pathogenetic factors contributed to anesthesia process are under way [15].

Surgeries due to lung malignancies are highly traumatic; the failure of compensation mechanisms accompanied by decompensation of basic vital functions occurs easily in the perioperative period. While selecting anesthesia, not only the initial functional status of the

гомеостаза в периоперационном периоде [12–14]. Ведутся исследования новых патогенетических факторов в процессе анестезии [15].

Операции по удалению злокачественных новообразований легких отличаются высокой травматичностью, в периоперационном периоде легко происходит срыв механизмов компенсации с развитием декомпенсации основных витальных функций. При выборе анестезиологического пособия необходимо учитывать не только исходное функциональное состояние пациента, объем и тяжесть планируемой операции, но и иметь четкое представление о влиянии вида анестезии на патогенетические факторы хирургического стресс-ответа.

Цель исследования — патогенетически обосновать целесообразность использования мультимодальной анестезии у больных со злокачественными новообразованиями легких для повышения эффективности обезболивания.

Материал и методы

В исследование включили 74 пациента, поступившие в Областной клинический онкологический диспансер для планового хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований легких с 2012 по 2014 годы. У всех пациентов, 15 из которых — женщины (20,3%), 59 — мужчины (79,7%), злокачественные новообразования легких были диагностированы впервые и имели неосложненный характер.

Критерии включения: возраст пациентов от 45 до 65 лет, диагностированное злокачественное новообразование легких, имеющее первичный характер и неосложненное течение, добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие некомпенсированной сопутствующей патологии печени, почек, кровообращения, постинфарктного кардиосклероза, метастатического поражения органов, сахарного диабета 1 или 2 типа, прием любых гормональных препаратов, участие в другом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были распределены на две группы: основную и группу сравнения. Основная группа состояла из 42 человек, средний возраст которых составил 58,5 лет (54,0; 63,0). Они были оперированы в условиях мультимодальной анестезии с эпидуральной блокадой. Премедикация включала в себя феназепам 0,1 мг перорально накануне операции, димедрол в виде 2% раствора 2,0 мл внутримышечно за 30 минут до операции. Для профилактики тромбоэмболических осложнений вводили далтепарин натрия 2500 ЕД подкожно. В положении пациента сидя на операционном столе после местной анестезии лидокаином (40 мг в виде 2% раствора) выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th4–Th7. Заведение эпидурального катетера осуществляли краниально на 4–5 см, выполняли аспирационную пробу, катетер фиксировали асептической повязкой. Для постановки эпидурального катетера использовали набор «Перификс 18 G» (Германия). В качестве тест-дозы использовали 2,0 мл 2% раствора лидокаина. При отсутствии признаков

patient, extent and severity of the scheduled surgery should be considered, but there must be clear understanding of the impact of selected type of anesthesia on the pathogenic factors of the surgical stress response.

Objective. To prove the reasons for multimodal anesthesia in patients with lung cancer to improve the efficacy of pain management.

Materials and Methods

The study included 74 patients admitted to the Omsk Cancer Center for the scheduled surgical treatment due to malignant neoplasms in the lungs from 2012 to 2014. All patients, 15 of which were women (20.3%), 59 were men (79.7%); lung cancer was diagnosed for the first time and had an uncomplicated character.

The inclusion criteria were patients aged from 45 to 65, diagnosed lung malignancy having a primary character and uncomplicated course, and patient's voluntary consent to participate in the study. The exclusion criteria were the presence of uncompensated concomitant pathology of the liver, kidneys, blood circulation, postinfarction cardiosclerosis, metastatic lesions, diabetes mellitus type 1 and 2, intake of any hormonal drugs, participation in another study, and patient's refusal to participate in the study.

Patients were divided into the main and comparison groups. The main group included 42 people aged 58.5 years on average (54.0; 63.0). They were operated under multimodal anesthesia with epidural blockade. The premedication included, 0.1 mg phenazepam orally the day before surgery, and 2.0 ml diphenhydramine 2% i.m. 30 minutes prior to operation.

To prevent the thromboembolic complications, dalteparin sodium 2500 IU was subcutaneously injected. The patient in the sitting position on the operating table after local anesthesia with 2% lidocaine 40 mg was subjected to puncture and catheterization of the epidural space at the level Th4–Th7. Epidural catheter was inserted cranially on 4–5 cm, aspiration test was performed, the catheter was fixed with an aseptic bandage. «Perifix 18G» (Germany) set was used to insert an epidural catheter. 2% lidocaine 2.0 ml was used as the test-dose. In the absence of spinal block signs 10 minutes before anesthesia, a three-component epidural mixture of Breivik consisting of fentanyl (2 mcg/ml), epinephrine (2 ug/ml) and ropivacaine (0.2% solution up to 50 ml) was administered.

A pump station Space Com» B.Braun (Germany) with the initial speed of 10–14 ml/h was used for epidural administration of drugs. Induction into anesthesia was performed by gradual bolus dosing of phentanyl 0.0014 mg/kg and propofol 2.0 mg/kg. Monomyoplegia was carried out by rocuronium bromide at a dose of 0.6 mg/kg. After tracheal intubation, mechanical ventilation (ALV) was performed by Aespire Datex Ohmeda respirator in the volume of 5 ml/kg/min and at a respiratory rate of 12 min⁻¹. Sevoflurane in minimal alveolar concentration 0.5–0.7 was applied as an inhalation anesthetic for anesthesia maintenance. Intraoperative analgesia was conducted by intraepidural administration of three-component mixture at a rate of 8–10 ml/hour. Upon completion of the operation, all patients were extubated in the operating room and transferred to the ICU for a day with lasting epidural blockade by three-component mixture.

спинального блока за 10 минут до индукции в анестезию в эпидуральное пространство начинали вводить трехкомпонентную смесь Брейвика, включавшую в себя фентанил (2 мкг/мл), адреналин (2 мкг/мл) и ропивакаин (0,2% раствор до 50 мл).

Для эпидурального введения препаратов с начальной скоростью 10–14 мл/час использовали насосную станцию «Спейс Ком» В.Вауп (Германия). Индукцию в анестезию выполняли последовательным болюсным введением фентанила из расчета 0,0014 мг/кг и пропофола из расчета 2,0 мг/кг. Мономиоплегию проводили рокурония бромидом в дозе 0,6 мг/кг. После интубации трахеи искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли респиратором Aespire Datex Ohmeda с объемом 5 мл/кг/мин и частотой дыхания — 12 мин⁻¹. В качестве ингаляционного анестетика для поддержания анестезии применяли севофлуран в минимальной альвеолярной концентрации 0,5–0,7 об %. Интраоперационную анальгезию осуществляли внутриэпидуральным введением трехкомпонентной смеси со скоростью 8–10 мл/час. После окончания операции у всех пациентов была экстубирована трахея в операционной и они были переведены в отделение реанимации на сутки, на протяжении которых продолжалась эпидуральная блокада трехкомпонентной смесью.

Группа сравнения ($n=32$, средний возраст — 57,0 лет (52,8; 62,0)), включала пациентов, оперированных в условиях ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ. Индукцию в анестезию, миоплегию и респираторную поддержку проводили в строгом соответствии с основной группой. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном в минимальной альвеолярной концентрации 0,5–0,7 об %. Интраоперационную анальгезию осуществляли внутривенным дробным введением фентанила в дозе 0,002 мг/кг/час. После окончания операции и экстубации трахеи в операционной все пациенты были также переведены в отделение реанимации. Интраоперационную инфузионную терапию пациентов обеих групп осуществляли сбалансированным полиионным раствором стерофундина изотонического, а плазмозамещение — раствором модифицированного желатина (гелофузином).

Выбор вида оперативного лечения (атипичная резекция легкого, лобэктомия, пневмонэктомия) определялся расположением новообразования. Более половины выполненных операций — лобэктомии и пневмонэктомии. Они чаще выполнялись в основной группе, атипичные резекции — в группе сравнения.

После поступления пациентов в операционную у них забирали венозную кровь для определения исходного содержания гормонов стресса (адреналина, норадреналина, кортизола, дофамина), содержания инсулина и глюкозы. Для определения основных показателей кислотно-основного состояния (КОС) забирали артериальную кровь. Для расчета основных показателей центральной гемодинамики в дооперационном периоде записывали тетраполярную реовазограмму.

После окончания операции пациенты обеих групп поступали в отделение реанимации, где находились в течение суток. Им проводилась комплексная терапия, включавшая антиноциптивную защиту, профилактику тромбоэмболических осложнений, энтеральное питание, антибактериальную и инфузионно-трансфузионную терапию.

The comparison group ($n=32$, mean age 57.0 years (52.8; 62.0)) included patients being operated under inhalation-intravenous anesthesia with mechanical ventilation. The induction into anesthesia, myoplegia and respiratory support was carried out strictly in accordance with the main group. Anesthesia maintenance was performed with sevoflurane in minimal alveolar concentration 0.5–0.7 V%. Perioperative analgesia was conducted by intermittent intravenous injection of fentanyl 0.002 mg/kg/hr. Upon completion of the surgery, all patients were extubated in the operating room and transferred to ICU. Perioperative infusion therapy for the patients in both groups was carried out by Sterofundin isotonic, a balanced polyion solution, and plasma replacement was performed by Gelofusine, modified fluid gelatine.

The surgical approach (atypical lung resection, lobectomy, pneumonectomy) was chosen taking into account the location of tumor. Lobectomy and pneumonectomy were more than half of all executed surgeries. They were performed in the main group, and atypical resections were carried out in the comparison group.

Upon transporting the patients in the operation theater, a sample of venous blood was taken to determine the initial level of stress hormones (epinephrine, norepinephrine, cortisol, dopamine), including the parameters of insulin and glucose. Samples of arterial blood were taken to determine the main indicators of the acid-base status (ABS). Tetrapolar rheovazogramme was recorded to calculate the principal indicators for central hemodynamics in the preoperative period.

Upon completion of surgery, the patients in both groups were delivered to ICU and stayed there for a day. They underwent a comprehensive therapy including antinociceptive protection, prevention of thromboembolic complications, enteral nutrition, antibacterial and infusion-transfusion therapy.

To evaluate the efficacy of pain relief approaches, clinical, laboratory and instrumental methods were used before surgery (the pre-operative period), as well as the most traumatic phase such as resection of the lung, lobectomy, pneumonectomy (an intraoperative period) and one hour after the end of operation (an early postoperative period).

While case history taking, special attention was paid to complaints on central nervous system, cardiovascular and respiratory systems, and exercise capacity. In the early postoperative period the patients assessed the pain intensity by the visual analog scale (VAS).

Laboratory tests included the insulin test; adrenaline, norepinephrine, dopamine, and cortisol level was determined by CLIA using IMMULISE 1000 analyzer (USA). Glucose was detected by a standard technique. O₂ and CO₂ partial pressure in the arterial and venous blood, pH, excess or deficit of buffer bases (BB) were measured by gas analyzer MEDICA Easy Blood Gas (US).

Instrumental techniques included determination of central hemodynamic parameters by Kubicek's indirect tetrapolar rheovasography followed by calculation of the heart rate (HR), stroke volume (SV), circulatory minute volume (MV), left ventricular ejection fraction (LVEF), total peripheral resistance (TPR), oxygen delivery index (ODI), and cardiac index (CI).

Data processing was carried out using Microsoft Excel 2000, STATISTICA-6.0 and Biostat software. Normality of distribution was assessed by Kolmogorov-Smirnov test,

Для оценки эффективности методов обезболивания использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования непосредственно перед оперативным вмешательством (дооперационный период), на наиболее травматичном этапе операции: резекция легкого, лобэктомия, пневмонэктомия (интраоперационный период) и через один час после окончания операции (ранний послеоперационный период).

При сборе анамнеза особое внимание уделяли жалобам со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, способности переносить физические нагрузки. В раннем послеоперационном периоде оценивали уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Лабораторные исследования включали определение содержания в плазме крови инсулина, адреналина, норадреналина, дофамина и кортизола иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULISE 1000 (США). Содержание глюкозы в плазме крови исследовали стандартизованным методом. С помощью газового анализатора MEDICA Easy Blood Gas (США) определяли гаппряжение O_2 и CO_2 в артериальной и венозной крови, рН, избыток или дефицит буферных оснований (ВЕ).

Инструментальные методы включали определение параметров центральной гемодинамики методом непрямой тетраполярной реовазографии по Кубичеку с последующим расчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема (УО) сердца, минутного объема кровообращения (МОК), фракции выброса левого желудочка (ФВ), индекса общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС), индекса доставки кислорода (ИДК), сердечного индекса (СИ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0 и Biostat. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух сигм (σ). Поскольку вариационный ряд не подчинялся закону нормального (гауссовского) распределения, для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух независимых выборок) и Вилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок), количественные данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Критический уровень значимости статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели центральной гемодинамики в дооперационном периоде в обеих группах соответствовали нормативным значениям и статистически значимо не различались (табл. 1).

В группе сравнения систолическое артериальное давление (АДсист.) в интраоперационном и послеоперационном периоде увеличилось на 8,7 и 10,3% соответственно по отношению к исходному значению, а в основной группе этот показатель снизился на 6,5% в интраоперационном и на 7,3% в послеоперационном периоде. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении диастолического артериального давления (АДдиаст.), что

and according to the two sigma rule (σ). Since the ordered sample did not follow the normal (Gaussian) distribution law the Mann-Whitney tests were used to prove the statistical hypotheses (to compare two independent samples) and the Wilcoxon test was applied to compare two dependent samples. The data were presented as a median (Me) and interquartile amplitude (25 and 75 percentiles). The critical level of significance while proving the statistical hypothesis was $P=0.05$.

Results and Discussion

The parameters of central hemodynamics in the preoperative period in both groups corresponded to standard values and were not significantly different (Table 1).

In the comparison group the systolic blood pressure (BP syst.) in the perioperative and postoperative periods increased by 8.7% and 10.3%, respectively, with respect to the initial value, but this parameter dropped down by 6.5% in the perioperative and by 7.3% in the postoperative period in the main group. Similar tendency was observed in relation to the diastolic blood pressure (BP diast.) due to sympathetic blockade. However, it should be noted that the level of mean arterial pressure despite slight decrease was within the range of standard values.

Heart rate in the comparison group in the perioperative period was higher than the initial one by 17.4%, and in the postoperative period by 7.5%. This fact evidences the tension of the sympathoadrenal system and inadequate antinociceptive protection at the resection stage of the operation, as well as in the early postoperative period. In patients, who underwent surgery under multimodal anesthesia, heart rate both in the perioperative and early postoperative period did not differ significantly from the original values, registering only a slight tendency to slowing due to the sympathetic block. Intergroup comparison of patients' HR revealed statistically significant differences in all stages of the study (Table 1).

SV value in the comparison group in the perioperative period was significantly lower than the initial one by 14.8%, and a tendency to stabilization was observed in the postoperative period. SV in patients of the main group was not significantly different from the original value, but a tendency to slowing was detected (by 4% in the perioperative and 9% in the early postoperative periods). Statistically significant differences between SV values were determined in both periods.

In comparison of MV values in the groups there were no significant differences both between the groups and initial values. A tendency to MV reducing in patients of the comparison group in the perioperative period could be detected. Stability of MV value is probably stipulated by inclusion of cardiac and extra-cardiac mechanisms of urgent compensation in response to surgical stress.

Таблица 1. Показатели центральной гемодинамики больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH)

Table 1. The parameters of central hemodynamics in patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia supported by mechanical lung ventilation, Me (QL; QH)

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study		
		Pre-operative	During surgery	Post-operative
BP systolic, mm Hg	Main	129 (125; 139)	121 (115; 123)**	120 (115; 121)**
	Comparison	130 (119; 133)	142 (138; 159)*	145 (139; 161)*
BP diastolic, mm Hg	Main	86 (83; 94)	80 (74; 82)**	79 (73; 80)**
	Comparison	84 (82; 92)	97 (96; 101)*	92 (79; 100)
Mean BP, mm Hg	Main	109 (105; 116)	102 (94; 104)**	99 (94; 102)**
	Comparison	106 (99; 114)	117 (115; 129)*	117 (114; 129)*
HR, min ⁻¹	Main	74 (67; 80)	68 (65; 72)#	68 (65; 71)#
	Comparison	80 (70; 91)	94 (93; 100)*	86 (76; 93)
SV, ml	Main	75 (69; 80)	72 (64; 79)#	68 (61; 79)*
	Comparison	67 (65; 74)	57 (52; 58)*	65 (59; 75)
MV, l	Main	5.1 (4.5; 5.9)	4.8 (4.2; 5.3)	4.7 (4.2; 5.5)
	Comparison	5.1 (4.3; 6.)	4.4 (3.9; 5.7)*	4.7 (3.8; 5.5)
LVEF, %	Main	61.5 (55.3; 65.0)	61.0 (58.0; 64.8)#	60.0 (54.0; 63.0)
	Comparison	57.0 (56.8; 61.3)	53.0 (50.0; 55.0)*	55.0 (51.8; 58.5)
TPR, dyn•s/cm ⁵	Main	1608 (1369; 1833)	1609 (1505; 1900)	1643 (1260; 1867)
	Comparison	1498 (1226; 1914)	1684 (1418; 1967)*	1595(1304; 1995)
ODI, ml/min•m ²	Main	443 (363; 487)	405 (358; 475)	398 (342; 483)*
	Comparison	467 (358; 487)	394 (342; 483)*	466 (347; 547)
CI l/min•m ²	Main	3.00 (2.45; 3.21)	2.70 (2.50; 3.20)*	2.80 (2.30; 3.10)
	Comparison	3.15 (2.50; .53)	2.80 (2.45; 3.25)*	2.85 (2.30; 3.33)*

Примечание. Здесь и для табл. 2, 3: Parameters — показатели; Groups — группы; Value of parameters on stages of the study — значения параметров на стадиях исследования; Pre-operative — до операции; During surgery — во время операции; Post-operative — после операции; Main — основная; Comparison — сравнения. BP systolic, mm Hg — АД сист., мм рт. ст.; BP diastolic — АД диаст.; Mean BP — АД среднее; HR, min⁻¹ — ЧСС, мин⁻¹; SV, ml — УО, мл; MV, l — МОК, л; LVEF — ФВ; TPR, dyn•s/cm⁵ — ИОПСС, дин•с•см⁵; ODI, ml/min•m² — ИДК, мл/мин•м²; CI l/min•m² — СИ л/мин•м². * — достоверность различий ($p < 0.05$) по отношению к дооперационному периоду; # — достоверность различий ($p < 0.05$) между группами.

Note. * — statistically significant ($P < 0.05$) in relation to the preoperative period; # — statistically significant ($P < 0.05$) between groups.

могло быть обусловлено симпатической блокадой. Вместе с тем, следует отметить, что уровень среднего АД, несмотря на некоторое снижение, находился в диапазоне нормативных значений.

ЧСС у пациентов группы сравнения в интраоперационном периоде оказалась выше исходной на 17,4%, а в послеоперационном периоде — на 7,5%. Это может свидетельствовать о напряжении симпатoadrenalной системы и неадекватной антиноцицептивной защите на резекционном этапе операции, а также в раннем послеоперационном периоде. У пациентов, оперированных в условиях мультимодальной анестезии, ЧСС как в интраоперационном, так и раннем послеоперационном периоде достоверно не отличалась от исходной, имея лишь незначительную тенденцию к урежению вследствие симпатического блока. Межгрупповое сравнение ЧСС пациентов выявило статистически значимые различия на двух этапах исследования (табл. 1).

Значение УО сердца в группе сравнения в интраоперационном периоде оказалось достоверно ниже исходного на 14,8%, а в послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к его стабилизации. УО сердца у пациентов основной

LVEF value in the comparison group in the perioperative period was significantly reduced (by 7%) regarding to the preoperative figures and had a tendency to lowering (by 3.5%) in the postoperative period. LVEF parameters in the main group were approximately similar to the original ones in the intraoperative and early postoperative periods, but they were significantly different from the values in the comparison group in the intraoperative period.

TPR values in patients in both groups had no significant differences at any stage of the study. Since the patients did not differ in MV value and the body weight, so no differences in TPR parameters between the groups evidenced a normal tonus of the precapillary bed [16, 17], and the thoracic epidural blockade caused no hemodynamically significant peripheral vasodilation.

ODI value in both groups (Table 1) had a tendency to a slight decrease in the intraoperative and early postoperative periods due to reduction of the lung respiratory surface because of removal of lung tumor and pulmonary parenchyma. ODI in patients of the main group dropped down by 8.6% in the intraoperative period and by 10.2% in the postoperative period in relation to the initial parameters, and

группы статистически значимо не отличался от исходной величины, хотя выявлялась тенденция к его снижению (на 4% в интраоперационном и 9% в раннем послеоперационном периоде). Статистически значимые различия величины УО между группами выявлены в обоих периодах.

При сравнении значений МОК у пациентов обеих групп не было отмечено достоверных отличий как между группами, так и по отношению к исходным значениям. У пациентов группы сравнения можно отметить лишь тенденцию к снижению МОК в интраоперационном периоде. Стабильность величины МОК, вероятно, обусловлено включением кардиальных и экстракардиальных механизмов срочной компенсации в ответ на хирургический стресс.

Величина ФВ левого желудочка в группе сравнения на интраоперационном этапе была достоверно снижена (на 7%) по отношению к дооперационному значению и имела тенденцию к снижению (на 3,5%) в послеоперационном периоде. Значения ФВ в основной группе в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах почти не отличались от исходного, однако достоверно отличались от значений показателя в группе сравнения в интраоперационном периоде.

Значения ИОППСС (показателя, отражающего выраженность периферической вазоконстрикции) у пациентов обеих групп не имели достоверных различий ни на одном из этапов исследования. Поскольку пациенты не различались по величине МОК, массе тела, отсутствие различий величины ИОППСС между группами свидетельствует о нормотонусе прекапиллярного русла [16, 17], а также о том, что грудная эпидуральная блокада не вызывала гемодинамически значимой периферической вазодилатации.

Величина ИДК в обеих группах (табл. 1) имела тенденцию к незначительному снижению в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде, что объясняется уменьшением дыхательной поверхности легких вследствие удаления опухоли и легочной ткани. При этом ИДК у пациентов основной группы снизился на 8,6% в интраоперационном и на 10,2% — в послеоперационном периоде по отношению к исходному значению, а в группе сравнения — на 15,2% и 0,2% соответственно. Между группами достоверных отличий показателя не выявлено.

Значения СИ также статистически значимо не различались в группах во всех исследовательских точках. Внутри групп значение показателя в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах находилось в пределах нормативных значений и не имело достоверных изменений по отношению к исходному значению. Это объясняется отсутствием изменений показателя МОК и исходной однородностью групп по массе тела.

by 15.2% and 0.2% respectively in the comparison group. No significant differences were found between the groups.

CI values were also not significantly different between the groups during the study, as well as they were within normative values and had no significant changes in relation to the initial values within groups in the intraoperative and early postoperative periods. This is due to the lack of changes in MV and the original homogeneity of the groups in body weight.

Therefore, the hemodynamic profile of the patients in the main group (under thoracic epidural block) is characterized by a more stable course of the intraoperative and postoperative periods with respect to the preoperative one. In patients being operated under the standard anesthesia, the signs of tension of the sympathoadrenal system in the intraoperative and postoperative periods were detected.

Stress hormones cause temporary diabetes-like reorganization in metabolism for priority supplying glucose to tissues and organs, which are the most important for body protection from stressor impact; they mobilize the energy resources of the body, increase the contractile function of the myocardium and systemic arterial pressure, providing an overall adaptive effect. However, under continued stressor exposure the catabolic processes are aggravated, body resistance is reduced, and homeostasis is disturbed [18]. The level of stress hormones in the blood allows assessing indirectly the severity of surgical stress.

The level of catecholamines, cortisol, glucose and insulin was determined to evaluate the stress response in both groups. The initial level of the analytes in both groups was within the normal range without any intergroup differences (Table. 2). However, statistically significant differences were revealed in the intraoperative and early postoperative periods.

One of the factors that caused extra adrenaline secretion is inadequate antinociceptive protection [19, 20]. Adrenaline level in the comparison group in the intraoperative period was higher than the initial one by 193.4%, then decreased in the postoperative period, but, nevertheless, exceeded the initial value by 164.1%. Adrenalin level in patients of the main group in the perioperative period exceeded the original by 52.3%, and in the early postoperative period by 48.8%. Intergroup differences in hormone level in both periods were statistically significant.

Noradrenaline is also urgently released in case of surgical stress and rapidly eliminated from the blood [12, 21]. Noradrenaline rate in the blood of patients in both groups at all stages was not over the threshold level (≤ 600 pg/ml). However, in the comparison group its level in the perioperative period was higher the original values (by 38.4%), then reduced in the postoperative period, but remained

Таблица 2. Уровень гормонов стресса в венозной крови больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH).

Table 2. Stress hormones level in venous blood of patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia in combination with mechanical lung ventilation, Me (QL; QH).

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study		
		Pre-operative	During surgery	Post-operative
Adrenalin, pg/ml	Main	73 (46; 80)	111 (88; 132)*#	108 (86; 130)*#
	Comparison	72 (53; 93)	213 (178; 318)*	192 (168; 318)*
Noradrenaline, pg/ml	Main	358 (212; 432)	426 (232; 438)#	435 (315; 523)
	Comparison	359 (210; 414)	497 (429; 710)*	443 (215; 595)
Dopamine, pg/ml	Main	23 (15; 41)	29,5 (18; 31)#	23 (17; 32)#
	Comparison	31(19; 36)	37 (35; 75)	41 (39; 68)*
Cortisol, nmol/l	Main	15 (12; 17)	24 (19; 30)*	29 (24; 34)*
	Comparison	15 (11; 18)	26 (19; 30)*	28 (20; 34)*

Примечание. Adrenalin, pg/ml – адреналин, пг/мл; Noradrenaline – норадреналин; Dopamine – дофамин; Cortisol, nmol/l – кортизол, нмоль/л. * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к дооперационному периоду; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами.

Note. * – statistically significant ($P < 0.05$) in relation to the perioperative period; # – statistically significant ($P < 0.05$) between groups.

Таким образом, гемодинамический профиль пациентов основной группы (с применением грудной эпидуральной блокады) характеризуется большей стабильностью течения интраоперационного и послеоперационного периодов по отношению к дооперационному. У пациентов, оперированных в условиях стандартной анестезии, выявлялись признаки напряжения симпатoadrenalной системы как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде.

Гормоны стресса вызывают временную диабетоподобную перестройку обмена веществ с целью приоритетного обеспечения глюкозой тканей и органов, наиболее значимых для защиты организма от воздействия стрессора, мобилизуют энергетические ресурсы организма, повышают сократительную функцию миокарда и системное артериальное давление, обеспечивая в целом адаптивный эффект. Однако при продолжающемся воздействии стрессора происходит усугубление катаболических процессов, снижается резистентность организма, нарушается гомеостаз [18]. Уровень гормонов стресса в крови позволяет косвенно оценить выраженность хирургического стресса.

Для оценки выраженности стрессового ответа у пациентов обеих групп определяли уровень катехоламинов, кортизола, глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Исходный уровень всех анализов в группах находился в пределах нормы без межгрупповых различий (табл. 2). Однако в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах выявляли статистически значимые различия.

Одним из факторов, вызывающих экстренную секрецию адреналина, является неадекватная антиноцицептивная защита [19, 20]. Содержание адреналина в крови пациентов группы сравнения в интраоперационном периоде было выше исходного на 193,4%, в послеоперационном периоде не-

higher than the initial values (by 23.5%). A tendency to elevating of noradrenaline level in blood of the patients in the main group was determined (19%) in the perioperative period in relation to the preoperative. Postoperatively, no statistically significant differences either in comparison with the initial values or between groups were detected.

No significant changes in dopamine levels in the blood of patients of the main group were identified. In the control group, dopamine elevation by 32.9% in the intraoperative period and by 21.1% in the postoperative period compared with original was registered. It should be emphasized that dopamine level in the blood of patients in both groups at all stages of the study did not exceed permissible values [19, 21].

Cortisol level had a tendency to increasing in relation to the original in both groups of patients (Table. 2). In patients of the main group its level exceeded the initial value in the perioperative period by 63.6%, in the postoperative period by 95.4%, while the comparison group demonstrated 77.3% and 90.7%, respectively. Nevertheless, cortisol level in both groups did not exceed the standard values.

Thus, the course of intraoperative and early postoperative periods in patients underwent surgery under inhalation-intravenous anesthesia accompanied by mechanical ventilation is characterized by expressed «release» of catecholamines in blood. The level of catecholamines in patients, where the primary method of anesthesia was high thoracic epidural block, was distinguished by stability with respect to baseline parameters.

Enhancement of gluconeogenesis is among the effects of stress hormones to promote the increasing of glucose level in blood plasma [20]. Glycemic index allows indirectly to evaluate the severity of stress as a nonspecific response of the whole body to the factors threatening to homeostasis (in terms of surgical stress, such as injury, pain, hypoxia, etc.).

сколько снижалось, но, тем не менее, превышало исходное значение на 164,1%. У пациентов основной группы уровень адреналина в интраоперационном периоде превышал исходный на 52,3%, а в раннем послеоперационном периоде — на 48,8%. Межгрупповые различия содержания в крови гормона в оба периода были статистически значимы.

Норадреналин также экстренно освобождается при развитии хирургического стресса и подвержен быстрой элиминации из крови [12, 21]. Содержание норадреналина в крови пациентов обеих групп на всех этапах не превышало порогового значения (≤ 600 пг/мл). Однако в группе сравнения его уровень в интраоперационном периоде оказался выше исходного (на 38,4%), в послеоперационном периоде несколько снижался, но все равно превышал исходное значение (на 23,5%). У пациентов основной группы отмечалась тенденция к увеличению содержания в крови норадреналина (на 19%) в интраоперационном периоде по отношению к дооперационному. В послеоперационном периоде не выявлено статистически значимых различий как по сравнению с исходными величинами, так и между группами.

Достоверных изменений уровня дофамина в крови пациентов основной группы не выявлено. В группе сравнения отмечалось увеличение его содержания на 32,9% в интраоперационном и на 21,1% — в послеоперационном периоде по сравнению с исходным. Следует отметить, что уровень дофамина в крови пациентов обеих групп на всех этапах исследования не превышал допустимых значений [19, 21].

Содержание кортизола в крови имело тенденцию к повышению по отношению к исходному у пациентов обеих групп (табл. 2). У пациентов основной группы его уровень превысил исходный в интраоперационном периоде на 63,6%, в послеоперационном — на 95,4%, а у пациентов группы сравнения — на 77,3 и 90,7% соответственно. При этом в обеих группах уровень кортизола в крови пациентов не превышал нормативных значений.

Таким образом, течение интраоперационного и раннего послеоперационного периодов в группе пациентов, оперированных с применением ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ, характеризуется более выраженным «выбросом» в кровь катехоламинов. Уровень катехоламинов в крови пациентов, где основным методом обезболивания была высокая эпидуральная блокада на грудном уровне, отличался большей стабильностью по отношению к исходным показателям.

К числу эффектов гормонов стресса относится усиление глюконеогенеза, что способствует повышению содержания глюкозы в плазме крови [20]. Уровень гликемии позволяет косвенно судить о выраженности стресса как неспецифического ответа целостного организма на действие

The significant increase of glucose index in blood serum with respect to the pre-operative period was not detected in the patients of the main group. A tendency to elevation was registered: in the perioperative period from 5.70 (5.30; 6.38) mmol / L to 6.40 (5.80; 7.40) mmol/l; and in the postoperative period up to 6.70 (5.90; 7.15) mmol/l. In the comparison group more significant changes were recorded: in the perioperative period up to 6.65 (6.20; 7.50) mmol/l, and in the postoperative period 8.40 (7.60; 9.10) mmol/l.

Insulin level was within the normative values in patients of both groups. The changes had a tendency to higher values in the main group, which was explained by a compensatory response to elevation of glucose rate in the blood. Patients of the comparison group demonstrated lower insulin level in the early postoperative period, which is considered a poor prognostic sign, indicating the shifting in metabolism from carbohydrate type to lipid one. Insulin level in the patients of the main group in the perioperative period was 2.65 (2.0; 5.11) mU/l, in the postoperative period 3.33 (2.0; 7.79) mU/l. In the same periods in the comparison group the insulin level was 2.33 (2.0; 5.13) mU/l and 2.95 (2.0; 6.28) mU /ml, respectively. The lack of statistically significant changes in insulin level evidences an isolated elevation of glucose level in the blood of patients under the impact of stress hormones.

In surgical treatment of patients with lung tumors a large part of the organ is removed, which could be a trigger for the development or exacerbation of respiratory failure and homeostasis disorders. The development of respiratory failure and decompensation of homeostasis basic parameters are frequently observed in the early postoperative period.

Clinical manifestations of respiratory failure are registered even at the «off» stage while a lobe of the lung or a whole lung is removed. The compensatory response is crucial, including the maintenance of hemodynamics at the most traumatic phases of the operation.

Success of the surgical treatment for patients with lung cancer is strongly depended on anesthesia aimed to protect a patient from the surgical stress. It is not only a question in respect to turning off the pain impulses from the zone of thoracotomy, but also about the «blocking» of the key reflexogenic zones (bifurcation of the trachea, root of the lung). Herewith, it should be noted that the development of coronary artery spasm with myocardial ischemia enhancing risks of the severe complications such as acute myocardial infarction and cardiogenic shock in the perioperative period is possible. Tachycardia, increased BP, and decreased SV indicate an inadequate antinoceptive protection against the surgical stress and lead to the circulatory decompensation at the most traumatic stages of the operation [22].

фактора, угрожающего гомеостазу (в условиях хирургического стресса — повреждение, боль, гипоксия и др.).

У пациентов основной группы достоверного повышения уровня глюкозы в сыворотке крови по отношению к дооперационному периоду не выявили. Определяли лишь тенденцию к его увеличению: в интраоперационном периоде с 5,70 (5,30; 6,38) ммоль/л до 6,40 (5,80; 7,40) ммоль/л; а в послеоперационном периоде — до 6,70 (5,90; 7,15) ммоль/л. В группе сравнения отмечали более значимые изменения содержания глюкозы: в интраоперационном периоде оно достигало 6,65 (6,20; 7,50) ммоль/л, а в послеоперационном — 8,40 (7,60; 9,10) ммоль/л.

Содержание инсулина в крови пациентов обеих групп находилось в пределах нормативных значений. Изменения носили характер тенденции к более высоким значениям в основной группе, что объясняется компенсаторной реакцией на повышение уровня глюкозы в крови. У пациентов группы сравнения выявляли более низкие значения содержания инсулина в раннем послеоперационном периоде, что может служить прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствуя о перестройке обмена веществ с углеводного на жировой. Уровень инсулина в плазме крови пациентов основной группы в интраоперационном периоде составил 2,65 (2,0; 5,11) мкЕД/мл, в послеоперационном — 3,33 (2,0; 7,79) мкЕД/мл. В те же периоды у пациентов группы сравнения уровень инсулина оказался равным 2,33 (2,0; 5,13) мкЕД/мл и 2,95 (2,0; 6,28) мкЕД/мл соответственно. Отсутствие статистически значимых изменений уровня инсулина свидетельствует об изолированном повышении уровня глюкозы в плазме крови пациентов под влиянием стрессовых гормонов.

При оперативном лечении пациентов с новообразованиями легких удаляется значительная часть органа, что чревато развитием или усугублением дыхательной недостаточности, нарушений гомеостаза. Развитие дыхательной недостаточности и декомпенсация основных параметров гомеостаза чаще всего происходят в раннем послеоперационном периоде.

Клинические проявления дыхательной недостаточности могут возникнуть еще на этапе «выключения» удаляемой доли или легкого из общего кровотока. В этой связи очень важны компенсаторные реакции, в том числе обеспечивающие поддержание гемодинамики на наиболее травматичных этапах операции.

Успех хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в значительной степени зависит от метода обезболивания, который призван максимально защитить пациента от хирургического стресса. Речь идет не только о выключении болевой импульсации непосред-

Epidural thoracic blockade facilitates the dilatation of coronary blood vessels, preventing development of complications [23].

In absence of indications for the prolonged mechanical ventilation, the early tracheal extubation is recommended [24]. It is important that the patient does not experience any painful feelings after extubation; otherwise, the pain would prevent the adequate cough and eupnoe. Thoracotomy is characterized by the development of expressed pain upon awakening; the patients cannot take a deep breath, and breathing has a shallow nature.

Subjective assessment of the pain severity was carried out by interviewing the patients in both groups immediately after admission to ICU using the visual analog scale (VAS). The level of dynamic pain in deep breathing and coughing was assessed. Pain level in the main group ranged from 2 to 3 scores and from 5 to 6 in the comparison group.

Violation of the respiratory act can lead to hypoxia. To assess the oxygen status violations, ABS indicators were determined before surgery and in the early postoperative period (Table. 3).

Initial ABS parameters in both groups were within the standard values. pO_2 decrease in relation to the initial value was registered in the postoperative period. However, in patients of the main group pO_2 was 95 mmHg, notably within the standard values. Numbers of lobectomy and pneumonectomy were performed in this group characterized by a significant decrease of the lung respiratory surface compared with atypical lung resection. pO_2 in the postoperative period was reduced to 79 mm Hg in the comparison group. Evidently, this difference can be explained by physiological and adequate regulation of the vascular tone of sympathoadrenal system in patients of the main group.

pCO_2 values had no statistically significant differences either in original values in each group or between groups at all stages of the study (Table. 3).

Arterial blood pH was also in normal in both groups and did not have a statistically significant difference within the groups with respect to the preoperative value, and between the groups. BB parameters in patients of the main group were not significantly different from the initial figures; a slight tendency to shifting towards BB deficit (from -1.2 mmol/l before surgery to -2.0 mmol / l in the postoperative period) was observed. Stable metabolic profile indicated a lack of compensation or metabolic disorders. In patients of the comparison group BB changes demonstrated a more distinctive character. A tendency to a more manifested deficiency of BB in the postoperative period (0.35 to -3.0 mmol / l) was registered, and in case of metabolic disorders progression the supplementary alkalinizing therapy was required.

Таблица 3. Показатели КОС артериальной крови больных, оперированных по поводу злокачественного новообразования легкого с применением мультимодальной (основная группа) и ингаляционно-внутривенной (группа сравнения) анестезии с ИВЛ, Ме (QL; QH).

Table 3. ABS parameters in the arterial blood of patients being operated due to lung cancer under multimodal (a main group) and inhalation-intravenous (a comparison group) anesthesia accompanied by mechanical lung ventilation, Me (QL; QH).

Parameters	Groups	Value of parameters on stages of the study	
		Pre-operative	Post-operative
pH	Main	7.38 (7.35; 7.40)	7.37 (7.35; 7.39)
	Comparison	7.39 (7.37; 7.41)	7.37 (7.32; 7.40)
pO ₂ , mm Hg	Main	119 (101; 140)	95 (84; 101)*#
	Comparison	123 (103; 145)	79 (68; 82)*
pCO ₂ , mm Hg	Main	41 (37; 45)	37 (33; 42)
	Comparison	42 (37; 48)	38 (33; 46)
BE, mmol/l	Main	1.20 (-3.1; 0.85)	-2.0 (-3.0; -0.75)
	Comparison	0.35 (-2.08; 0.70)	-3.0 (-3.7; -1.95)

Примечание. * — достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к дооперационному периоду; # — достоверность различий ($p < 0,05$) между группами.

Note. * — statistically significant ($P < 0.05$) in relation to the perioperative period; # — statistically significant ($P < 0.05$) between groups.

венно из зоны торакотомной раны, но и о «блокировании» основных рефлексогенных зон (бифуркация трахеи, корень легкого). При этом следует помнить о возможности развития спазма коронарных артерий с развитием ишемии миокарда, что повышает вероятность развития в периоперационном периоде таких грозных осложнений, как острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок. Тахикардия, повышение АД, снижение УО сердца свидетельствуют о неадекватной антиноцептивной защите от хирургического стресса и могут приводить к декомпенсации кровообращения на наиболее травматичных этапах операции [22]. Эпидуральная блокада на грудном уровне способствует расширению коронарных сосудов, предупреждая тем самым развитие осложнений [23].

При отсутствии показаний для продленной ИВЛ целесообразна ранняя экстубация трахеи [24]. При этом важно, чтобы после экстубации пациент не испытывал болевых ощущений, в противном случае боль помешает адекватному откашливанию и эупноэ. Торакотомные доступы характеризуются развитием выраженных болевых ощущений после пробуждения, пациенты не могут сделать глубокий вдох, и дыхание носит характер поверхностного.

Субъективную оценку выраженности болевого синдрома осуществляли путем опроса пациентов обеих групп сразу после поступления в отделение реанимации по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценивался уровень динамической боли при глубоком дыхании и покашливании. Уровень боли в основной группе находился в диапазоне от 2 до 3 баллов, в группе сравнения — от 5 до 6 баллов.

Нарушение структуры дыхательного акта может привести к развитию гипоксии. Для оценки нарушений кислородного статуса определяли показатели КОС артериальной крови пациентов

Conclusion

It has been found that the most significant pathogenic factor in patients being operated due to lung cancer under the standard anesthesia is the expressed activation of the sympathoadrenal system due to the impact of surgical stress. This is manifested by disorders of the central hemodynamic parameters, such as metabolism, nociception and oxygen balance. In surgeries carried out under multimodal anesthesia the minimal changes of basic homeostasis parameters are registered; these changes are short-termed, compensated and reversible. Pain syndrome upon completion of surgery and in the early postoperative period is either absent or mild. In general, the results of the study assert the multimodal anesthesia with epidural blockade as preferred one compared to standard inhalation-intravenous anesthesia with mechanical ventilation since the former prevents the excessive activation of the sympathoadrenal system and maintains homeostasis.

до начала операции и раннем послеоперационном периоде (табл. 3).

Исходные показатели КОС в обеих группах были в пределах нормативных значений. В послеоперационном периоде отмечалось снижение pO₂ по отношению к исходному значению. Тем не менее, у пациентов основной группы pO₂ составляло 95 мм рт. ст., что не выходит за границы нормативных значений. Именно в этой группе было выполнено больше лобэктомий и пневмонэктомий, характеризующихся более значительным уменьшением дыхательной поверхности легких по сравнению с атипичной резекцией легкого. В группе сравнения pO₂ в послеоперационном периоде снижалось до 79 мм рт. ст. Очевидно, такую разницу можно объяснить более физиологичной и адек-

ватной регуляцией сосудистого тонуса симпатoadренальной системой у пациентов основной группы.

Значения rCO_2 не имели статистически значимых отличий ни от исходных значений в каждой из групп в отдельности, ни между группами в каждой из исследовательских точек (табл. 3).

Величина pH артериальной крови также находилась в границах нормативных значений у пациентов обеих групп и не имела статистически значимых отличий как внутри групп по отношению к дооперационному значению, так и между группами. Значения ВЕ у пациентов основной группы статистически значимо не отличались от исходных, наблюдалась лишь незначительная тенденция к смещению в сторону дефицита буферных оснований (от -1,2 ммоль/л до операции до -2,0 ммоль/л в послеоперационном периоде). Стабильный «метаболический профиль» свидетельствует об отсутствии или компенсации метаболических нарушений. У пациентов группы сравнения изменения величины ВЕ имели более отчетливый характер. В послеоперационном периоде выявлена тенденция к более выраженному дефициту оснований (от 0,35 до -3,0 ммоль/л), что в случае прогрессирования метаболических нарушений может потребовать проведения дополнительной ощелачивающей терапии.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году. М.: 2014: 250.
2. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 893: 1–19. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1. PMID: 26667336
3. Stewart B.W., Wild C.P. Word cancer report. Geneva; 2014: 630.
4. Ларюков А.В., Ларюкова Е.К. Лучевые методы диагностики в оценке распространенности периферического немелкоклеточного рака легкого. *Казанский мед. журнал.* 2015; 96 (1): 16–21. <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-016>
5. Ladrón de Guevara H.D., Furnaro L.F., Yévenes A.S., Clavero R.J.M., Lazo P.D., Rodríguez D.P., Piottante B.A., Pefaur D.R., Pardo B.C. Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000100003>. PMID: 25860265
6. Schwartz R.M., Yip R., Olkin I., Sikavi D., Taioli E., Henschke C.; International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) investigators. Impact of surgery for stage IA non-small-cell lung cancer on patient quality of life. *J. Community Support Oncol.* 2016; 14 (1): 37–44. <http://dx.doi.org/10.12788/jcso.0205>. PMID: 26870841
7. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Perioperatsionnaya epiduralnaya analgezija pri operatsiyakh na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 43–46. PMID: 27025134
8. Николаенко А.В., Прелюс И.Н., Лейдерман И.Н. Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 29–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-29>
9. Bertoglio S., Fabiani F., Negri P.D., Corcione A., Merlo D.F., Cafiero F., Esposito C., Belluco C., Pertile D., Amodio R., Mannucci M., Fontana V., Cicco M.D., Zappi L. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth. Analg.* 2012; 115 (6): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826b4694>. PMID: 23144438
10. 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>
11. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патологическая

Заключение

Патогенетическим фактором, определяющим развитие нарушений центральной гемодинамики, метаболизма, ноцицепции и кислородного баланса организма у пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований легких в условиях стандартного обезболивания, является выраженная активация симпатoadренальной системы в рамках хирургического стресс-ответа. У пациентов, оперированных с применением мультимодальной анестезии, выявляются минимальные изменения основных параметров гомеостаза, имеющие краткосрочный, компенсированный и обратимый характер, болевой синдром в раннем послеоперационном периоде либо отсутствует, либо характеризуется как слабовыраженный. В целом результаты выполненного клинико-патофизиологического исследования позволяют утверждать, что мультимодальная анестезия с эпидуральной блокадой предпочтительнее стандартной ингаляционно-внутривенной анестезии с ИВЛ, поскольку предотвращает чрезмерную активацию симпатoadренальной системы, обеспечивает сохранность гомеостаза.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky G.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu. [Malignancies in Russia in 2012]. Moscow; 2014: 250. [In Russ.]
2. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 893: 1–19. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1. PMID: 26667336
3. Stewart B.W., Wild C.P. Word cancer report. Geneva; 2014: 630.
4. Laryukov A.V., Laryukova E.K. Luchevye metody diagnostiki v otsenke rasprostranennosti perifericheskogo nemelklokletchnogo raka legkogo. [Diagnostic imaging techniques in staging of peripheral non-small cell lung cancer spreading]. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal.* 2015; 96 (1): 16–21. <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-016>. [In Russ.]
5. Ladrón de Guevara H.D., Furnaro L.F., Yévenes A.S., Clavero R.J.M., Lazo P.D., Rodríguez D.P., Piottante B.A., Pefaur D.R., Pardo B.C. Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000100003>. PMID: 25860265
6. Schwartz R.M., Yip R., Olkin I., Sikavi D., Taioli E., Henschke C.; International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) investigators. Impact of surgery for stage IA non-small-cell lung cancer on patient quality of life. *J. Community Support Oncol.* 2016; 14 (1): 37–44. <http://dx.doi.org/10.12788/jcso.0205>. PMID: 26870841
7. Gruzdev V.E., Gorobets E.S. Perioperatsionnaya epiduralnaya analgezija pri operatsiyakh na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. [Perioperative epidural analgesia in lung surgery in low functional respiratory reserve patients]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 43–46. PMID: 27025134. [In Russ.]
8. Nikolaenko A.V., Prelous I.N., Leiderman I.N. Korrektsiya stressovoi giperglikemii u bolnykh s ostroi khirurgicheskoi patologiei organov bryushnoi polosti. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Correction of stress hyperglycemia in patients with acute surgical abdominal diseases. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (2): 29–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-29>. [In Russ.]
9. Bertoglio S., Fabiani F., Negri P.D., Corcione A., Merlo D.F., Cafiero F., Esposito C., Belluco C., Pertile D., Amodio R., Mannucci M., Fontana V., Cicco M.D., Zappi L. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth. Analg.* 2012; 115 (6): 1442–1450. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826b4694>. PMID: 23144438

- значимость и способы модуляции. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (2): 49–62.
12. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса: обзор. *Физиология человека*. 2014; 40 (2): 123–136. PMID: 25272717
 13. Яковлев А.Ю., Гордеева О.С., Денисенко А.Н., Воронцов А.Ю. Periоперационная коррекция метаболизма у больных раком легкого. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>
 14. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. М.: Практическая медицина; 2015: 776.
 15. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма μ -опиоидного рецептора OPRM1 A118G на течение тотальной внутривенной анестезии у пациенток гинекологического профиля. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 53–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-53-63>
 16. Гельфанд Б.Р. Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2013: 672.
 17. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
 18. Hubner M., Mantziari S., Demartines N., Pralong F., Coti-Bertrand P., Schafner M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 4 (6): 87–95. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8743187>. PMID: 26880899
 19. Любощевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (4): 5–21.
 20. Day Y.J. Anesthesia, analgesia and surgical stress. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2014; 52 (2): 47–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2014.04.008>. PMID: 25016506
 21. Iliés C., Gruenewald M., Ludwigs J., Thee C., Hocker J., Hanss R., Stainfath M., Bein B. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (4): 533–537. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq203>. PMID: 20682572
 22. Авдеев С.В., Завьялов А.А., Дубоделов Е.Л., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Тузикова Т.П., Годунова Е.А. Клинико-финансовые аспекты современной мультимодальной анестезии в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 5: 24–29.
 23. Груздев В.Е., Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия как способ анестезиологического обеспечения операций на легких у больных с низкими функциональными резервами дыхания. *Регионарная анестезия и лечение боли*. 2013; 7 (3): 26–30.
 24. Власов Ю.А., Смирнов С.М. Общий и шунтирующий поток крови в центральной гемодинамике человека. *Физиология человека*. 2009; 35 (5): 116–126. PMID: 19899700
 10. Sharipova V.K. Primenenie regionalnykh metodov obezbolivaniya v sochetanii s obshchei anesteziie pri ekstrennykh torakalnykh operativnykh vmeshatelstvakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of a combination of regional and general anesthesia during emergency thoracic surgery. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>. [In Russ.]
 11. Ovechkin A.M. Khirurgichesky stress-otvet, ego patologicheskaya znachimost i sposoby moduliyatsii. [Surgical stress-response, its pathophysiological significance and methods of modulation]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2008; 2 (2): 49–62. [In Russ.]
 12. Kozlov A.I., Kozlova M.A. Kortizol kak marker stressa: obzor. [Cortisol as a marker of stress: overview]. *Fiziologiya Cheloveka*. 2014; 40 (2): 123–136. PMID: 25272717. [In Russ.]
 13. Yakovlev A.Yu., Gordeyeva O.S., Denisenko A.N., Vorontsov A.Yu. Perioperatsionnaya korrektsiya metabolizma u bolnykh rakom legkogo. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Perioperative correction of metabolism in patients with lung cancer. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-45>. [In Russ.]
 14. Litvitsky P.F. Klinicheskaya patofiziologiya. [Clinical pathophysiology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2015: 776. [In Russ.]
 15. Zenilo V.M., Makharin O.A. Vliyaniye polimorfizma μ -opioidnogo retseptora OPRM1 A118G na techeniye totalnoi vnutrivvennoi anesteziyi u patientok ginekologicheskogo profilya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The influence of the A118G polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) on the course of total intravenous anesthesia in gynecological patients. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (1): 53–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-53-63>. [In Russ.]
 16. Gelfand B.R. Anesteziologiya i intensivnaya terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo. [Anesthesiology and intensive care. Practical guide]. Moscow: Litterra; 2013: 672. [In Russ.]
 17. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
 18. Hubner M., Mantziari S., Demartines N., Pralong F., Coti-Bertrand P., Schafner M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 4 (6): 87–95. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8743187>. PMID: 26880899
 19. Lyuboshevsky P.A., Ovechkin A.M. Vozmozhnosti otsenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vysokoi travmatichnosti. [Possibilities for assessment and correction of stress response in major surgery]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2014; 8 (4): 5–21. [In Russ.]
 20. Day Y.J. Anesthesia, analgesia and surgical stress. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2014; 52 (2): 47–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2014.04.008>. PMID: 25016506
 21. Iliés C., Gruenewald M., Ludwigs J., Thee C., Hocker J., Hanss R., Stainfath M., Bein B. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (4): 533–537. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq203>. PMID: 20682572
 22. Avdeyev S.V., Zavyalov A.A., Dubodelov E.L., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Tuzikova T.P., Godunova E.A. Kliniko-finansovye aspekty sovremennoi multimodalnoi anesteziyi v onkologii. [Clinical-financial aspects of up-to-date multimodal anesthesia in oncology]. *Sibirskiy Onkologicheskyy Zhurnal*. 2009; 5: 24–29. [In Russ.]
 23. Gruzdev V.E., Gorobets E.S. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya kak sposob anesteziologicheskogo obespecheniya operatsii na legkikh u bolnykh s nizkimi funktsionalnymi rezervami dykhaniya. [Multimodal combined anesthesia in lung surgery patients with low functional respiratory reserve]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Boli*. 2013; 7 (3): 26–30. [In Russ.]
 24. Vlasov Yu.A., Smirnov S.M. Obshchy i shuntiruyushchy potok krovi v tsentralnoi gemodinamike cheloveka. [Total and shunting blood circulation in human central hemodynamics]. *Fiziologiya Cheloveka*. 2009; 35 (5): 116–126. PMID: 19899700. [In Russ.]

Поступила 31.01.16

Submitted 31.01.16

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ: РЕГИОНАРНЫЙ КРОВОТОК И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (Обзор, часть II)

В. В. Мороз, И. А. Рыжков

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

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

V. V. Moroz, I. A. Ryzhkov

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

В первой части обзора было показано, что нарушения системной гемодинамики и микроциркуляции при острой кровопотере ведут к развитию метаболических нарушений и повреждению клеток. Во второй части обзора освещены методы исследования микроциркуляции и оксигенации тканей. Основное внимание уделено современным видам биомикроскопии и методам, основанным на лазерных технологиях. В частности, обсуждается методология использования математического анализа колебаний микрокровотока (флаксмоций) для оценки механизмов регуляции микрогемодинамики. Рассмотрены особенности регионарного кровотока и микроциркуляции в различных сосудистых бассейнах организма при острой кровопотере, а также при последующей реперфузии. Показано, что изменения на микроциркуляторном уровне в том или ином органе в значительной степени определяются структурными и функциональными особенностями его кровоснабжения, а также ролью данного органа в патогенезе острой кровопотери. Эти изменения могут иметь как адаптивное, так и патологическое значение в зависимости от стадии и тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: острая кровопотеря; реперфузия; микроциркуляция; вазомотици; флаксмоцици; регионарный кровоток; ЛДФ; видеомикроскопия

It was shown in the first part of the review that the alterations of systemic hemodynamics and microcirculation in acute blood loss led to the development of metabolic disorders and cell damage. The second part of the review highlights the methods of microcirculation and tissue oxygenation investigation. The focus is on modern biomicroscopy varieties and methods based on the laser technology. In particular, we discuss a method based on the mathematical analysis of microvascular blood flow oscillations (fluxmotion) to evaluate the regulatory mechanisms of microcirculation. The features of regional blood flow and microcirculation in different vascular regions of the body in acute blood loss, as well as during the subsequent reperfusion are considered. It was shown that microcirculatory alterations in a particular organ are largely determined by the structural and functional features of its blood supply, as well as by the role of this organ in the pathogenesis of acute blood loss. These changes can possess both adaptive and pathological significance depending on blood loss stage and severity.

Key words: acute blood loss; reperfusion; microcirculation; vasomotion; fluxmotion; regional blood flow; LDF; videomicroscopy

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-65-94

Методы исследования микроциркуляции

Современные подходы к исследованию состояния микроциркуляции включают в себя сле-

Material and Methods

Current approaches to the investigation of microcirculation include the following groups of methods: (1) intravital video microscopy modifica-

Адрес для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

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

Review

дующие группы методов: (1) модификации прижизненной видеомикроскопии тканей (синонимы: биомикроскопия, интравитальная микроскопия, капилляроскопия); (2) ряд методов, основанных на лазерных технологиях; (3) методы оценки оксигенации и метаболического состояния тканей (оксиметрия, капнометрия, тонометрия и др.), которые косвенно отражают уровень и адекватность перфузии исследуемого региона или органа. Также существуют подходы к оценке состояния микрогемодинамики путем исследования реологических свойств крови (гемостаз, агрегируемость и деформируемость эритроцитов и др.), описание которых не входит в задачи данного обзора.

Видеомикроскопические методы

Видеомикроскопия ногтевого валика и конъюнктивы глазного яблока используется в клинических условиях для морфологической характеристики микрососудов этих регионов (плотность, размеры и извитость микрососудов), а также для полуколичественной оценки качества микроциркуляции и барьерной функции сосудистой стенки. Изменения в микроциркуляторном русле этих регионов в определенной степени отражают общее состояние микрогемодинамики в организме, поэтому видеомикроскопия часто используется у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертония, атеросклероз и др.) [1, 2]. Различные варианты интравитальной микроскопии используются для изучения особенностей микроциркуляции в других тканях и органах в экспериментальных исследованиях на животных, в том числе при острой кровопотере [3]. Однако широкое использование этих методов в клинической практике ограничено относительно большими размерами оборудования, необходимостью использования проходящего света (трансиллюминации) и флуоресцентных красителей [2, 4].

Все большую популярность в научных исследованиях и клинической практике приобретают такие относительно новые методы исследования микроциркуляции как ортогональная поляризационная спектроскопия (англ. orthogonal polarization spectral (OPS) imaging) и темнопольная спектроскопия (sidestream dark-field (SDF) imaging) [5, 6]. Суть OPS заключается в следующем [7]. Исследуемый участок ткани облучается поляризованным светом. Свет, достигающий более глубоких слоев ткани деполаризуется и, отражаясь, проходит обратно через более поверхностные слои ткани, обеспечивая их визуализацию. Отраженные световые лучи (деполяризованные и поляризованные) повторно проходят через поляризующие фильтры, в результате чего только деполаризованный свет достигает регистрирующей изображение видеокамеры. Использо-

вания (синонимы: биомикроскопия, интравитальная микроскопия, капилляроскопия); (2) ряд методов, основанных на лазерных технологиях; (3) методы для оценки оксигенации и метаболического состояния (оксиметрия, капнометрия, тонометрия, и др.), которые косвенно отражают уровень и адекватность перфузии в исследуемом органе. Также существуют подходы к оценке состояния микрогемодинамики путем исследования реологических свойств крови (гемостаз, агрегируемость и деформируемость эритроцитов и др.), описание которых не входит в задачи данного обзора.

Videomicroscopy techniques

Nail fold and conjunctiva videomicroscopy is used in a clinical setting for the morphological description of microvessels in these regions (density, size and tortuosity of microvessels), as well as for the semiquantitative assessment of microvascular blood flow quality and the barrier function of the vascular wall. Changes in the microvasculature of these regions to a certain extent reflect the general state of microcirculation in the body, so the videomicroscopy is often used in patients with chronic cardiovascular diseases (hypertension, atherosclerosis, etc.) [1, 2]. Different versions of intravital microscopy are used to study the microcirculation in other tissues and organs in experimental animal studies, including in acute blood loss [3]. However, widespread use of these methods in clinical practice is limited due to relatively large sizes of the equipment and the need of using transmitted light (transillumination) and fluorescent dyes [2, 4].

The orthogonal polarization spectral imaging (OPS) and sidestream dark-field imaging (SDF) are becoming increasingly popular in the research and clinical practice as a relatively new microcirculation research methods [5, 6]. The essence of the OPS includes the following [7]. Polarized light illuminates the tissue to be examined. Light that penetrates the tissue more deeply becomes depolarized and, after reflection, it passes back through the more superficial layers of the tissue, ensuring their visualization. The reflected light beams (polarized and depolarized) pass through the orthogonal polarizer again resulting in only depolarized light reaches the video camera that records the image of the illuminated area. Polarized light with a wavelength of about 530 nm, which is absorbed by hemoglobin, is used to illuminate the tissue. This allows imaging red blood cells in microvasculature in the form of gray or black bodies. SDF imaging was developed taking into account a number of disadvantages of OPS [8]. In SDF imaging, the light source is made up of light emitting diodes surrounding the optics. The light emitting diodes provide pulsed green light in synchrony with the frame rate of video camera. This

вание для облучения тканей поляризованного света с длиной волны около 530 нм (поглощается гемоглобином) позволяет визуализировать эритроциты в микрососудах в виде черных или серых телец. С учетом ряда недостатков OPS был разработан метод SDF [8]. В аппарате SDF несколько источников света расположены по периферии оптической части прибора. Светодиоды излучают пульсирующий зеленый свет, синхронизированный с частотой смены кадров видеокамеры, что позволяет получать более четкие изображения движущихся объектов и снизить чувствительность к артефактам от внешних движений. Принцип визуализации эритроцитов, а следовательно и микрососудов, такой же как в OPS.

Обе методики были валидированы относительно классической видеомикроскопии [9], в том числе при различных уровнях гематокрита [10] и в разных органах. Наиболее распространенной областью исследования является слизистая оболочка полости рта (подъязычная область, щека) [5]. Однако, с помощью OPS и SDF исследовалась микроциркуляция и в других органах, например, коже [11], печени [12] и мозге [13]. С их помощью возможно полуколичественно оценить такие показатели как диаметр, плотность микрососудов и скорость движения эритроцитов в них. De Backer D и соав. [11] разработали систему бальной оценки состояния микроциркуляции с использованием следующих параметров: плотность микрососудов (общая и перфузируемых); процент перфузируемых микрососудов; индекс микрокровотока; индекс гетерогенности микрокровотока (табл. 1).

Среди недостатков видеомикроскопических методик следует отметить высокую чувствительность к артефактам от движения и давления на ткани; неспособность измерять кровоток при его высоких скоростях; необходимость удаления капсулы внутренних органов (печень и др.) для регистрации органного микрокровотока; анализ полученных изображений требует достаточно много времени [6].

Методы исследования микроциркуляции на основе лазерных технологий

Данная группа методов в настоящее время представлена следующими вариантами: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ, *англ.* laser Doppler flowmetry — LDF), лазерная доплеровская визуализация (*англ.* laser Doppler imaging — LDI) и визуализация на основе контраста лазерного спекла (*англ.* laser speckle contrast imaging — LSCI).

Метод ЛДФ используется для изучения микроциркуляции в экспериментальных и клинических условиях начиная с 1980-х годов [15, 16].

allows to prevent smearing of moving objects and reduce the sensitivity to artifacts from external movements. The principle of red blood cells and microvessels imaging is the same as in the OPS.

Both methods have been validated by comparison versus classical videomicroscopy [9], including performance at various hematocrit levels [10] and in different organs. The most common area for research is the mucosa of mouth (sublingual region, cheek) [5]. However, with the aid of OPS and SDF the imaging of microcirculation was investigated in other organs, such as skin [11], liver [12] and brain [13]. These methods allow to assess semiquantitatively such parameters as microvessels' diameter and density, as well as the velocity of red blood cells therein. De Backer D et al [11] have developed a scoring system for the evaluation of microcirculation using the following parameters: microvessel density (total and perfused); proportion of perfused microvessels; microvascular flow index; flow heterogeneity index (Table 1).

Among the disadvantages of videomicroscopy techniques, the following should be highlighted: high sensitivity to movement and pressure artifacts; inability to measure high blood flow velocities; capsule of some internal organs (liver, etc.) that has to be removed before measuring of organ microcirculation; analysis of the obtained images requires a lot of time [6].

Methods for studying microcirculation using laser technologies

This group of methods is currently represented by the following options: laser Doppler flowmetry (LDF), laser Doppler imaging (LDI) and laser speckle contrast imaging (LSCI).

LDF has been used to study microhemocirculation in experimental and clinical settings since the 1980s [15, 16]. LDF is a means of optically sensing tissue using a monochromatic laser (generally in the red or infrared spectrum) and analyzing the reflected light. Measurement of the velocity of red blood cells in the microvasculature is based on the registration of a Doppler shift i.e., the frequency of light backscattered from moving particles changes relative to the probing beam frequency. There is no change in the frequency of light backscattered from fixed tissue structures. The Doppler shift is the difference in frequency between the probing light and reflected light. Its magnitude is proportional to the number of red blood cells in the probed area and to their velocity. Thus, the amplitude of a signal detected by an LDF device is formed as a result of light reflected from an ensemble of red blood cells, which move at different velocities and are distributed in arterioles, capillaries, venules and arteriole-venular anastomoses in different ways.

In an LDF device, the received optical signal is converted into an electrical impulse. As a result of

Таблица 1. Параметры для бальной оценки микроциркуляции [11, 14]
Table 1. Parameters for the evaluation and scoring of the microcirculation [11, 14]

Parameters	Information provided	Measurement
Microvascular flow index (MFI)	Perfusion quality for small (up to 20 microns), medium (20–50 microns), and large (50–100 microns) vessels.	The image is divided into four quadrants; a number is assigned for each quadrant according to the predominant type of flow (0 = no flow; 1 = intermittent; 2 = sluggish; 3 = continuous). The MFI results from the averaged values.
Total vessel density, mm/mm ²	Vessel density (for small, medium, and large vessels).	Total length of vessels is divided by the total surface of the analyzed area.
Perfused vessel density (PVD), mm/mm ²	Functional vessel density (for small, medium, and large vessels).	Total length of perfused vessels (sluggish or continuous) is divided by the total surface of the analyzed area.
Proportion of perfused vessels (PPV), %	Perfusion quality (for small, medium, and large vessels).	Number of perfused vessels is divided by the total number of vessels ×100.
Flow heterogeneity index (FHI)	Perfusion heterogeneity	The difference between the highest MFI and the lowest MFI is divided by the mean MFI. MFI is intended as the averaged MFI of each site.

Примечание. Parameters – параметры; Microvascular flow index (MFI) – индекс микрокровотока; Total vessel density, mm/mm² – общая плотность сосудов, мм/мм²; Perfused vessel density (PVD) – плотность перфузируемых сосудов; Proportion of perfused vessels (PPV) – процент перфузируемых сосудов; Flow heterogeneity index (FHI) – индекс гетерогенности микрокровотока. Information provided – предоставляемая информация. Perfusion quality for small (up to 20 microns), medium (20–50 microns), and large (50–100 microns) vessels – качество перфузии для сосудов малого (до 20 мкм), среднего (20–50 мкм) и большого (50–100 мкм) диаметра. Vessel density (for small, medium, and large vessels) – плотность сосудов (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Functional vessel density (for small, medium, and large vessels) – плотность функционирующих сосудов (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Perfusion quality (for small, medium, and large vessels) – качество перфузии (для сосудов малого, среднего и большого диаметра). Perfusion heterogeneity – гетерогенность перфузии. Measurement – процедура измерения. The image is divided into 4 quadrants; a number is assigned for each quadrant according to the predominant type of flow (0 = no flow; 1 = intermittent; 2 = sluggish; 3 = continuous). The MFI results from the averaged values – изображение делится на 4 квадранта; каждому квадранту дается бальная оценка в соответствии с преимущественным типом кровотока (0 – нет кровотока; 1 – прерывистый; 2 – замедленный; 3 – постоянный). MFI получается в результате усреднения по квадрантам. Total length of vessels is divided by the total surface of the analyzed area – общая длина сосудов поделенная на общую площадь анализируемой поверхности. Total length of perfused vessels (sluggish or continuous) is divided by the total surface of the analyzed area – общая длина перфузируемых сосудов (с замедленным или постоянным кровотоком) поделенная на общую площадь анализируемой поверхности. Number of perfused vessels is divided by the total number of vessels ×100 – число перфузируемых сосудов поделенное на общее число сосудов ×100. The difference between the highest MFI and the lowest MFI is divided by the mean MFI. MFI is intended as the averaged MFI of each site – разница между наибольшим и наименьшим MFI (в каждом квадранте) поделенная на средний MFI.

Суть его состоит в облучении тканей монохроматическим лазерным излучением (обычно, в красном или инфракрасном спектре) и анализе отраженного излучения. Измерение скорости движения эритроцитов в микрососудах основано на регистрации величины доплеровского сдвига: частота света, отраженного от подвижных частиц, изменяется относительно зондирующего излучения. Частота света, отраженного от неподвижных структур тканей, остается прежней. Величина доплеровского сдвига отраженного света пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. Таким образом, амплитуда регистрируемого прибором ЛДФ сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венулярных анастомозах. В результате трансформации полученного оптического сигнала в электрический импульс и его компьютерной обработки формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уро-

subsequent computer processing, the dynamic changes of the impulse are displayed graphically on the monitor and is referred to as the index of perfusion (IP). This index reflects the tissue perfusion in the test volume (about 1 mm³) per unit time [17, 18]. The same indicator of tissue perfusion is also referred to as blood flux (flow). Regional blood flow cannot be measured by LDF as an absolute value (for example, in ml/min/100 g tissue), therefore, the IP is measured in relative arbitrary units (AU). Among the limitations of the method is a small residual blood flow («biological zero»), recorded by the LDF device after the cessation of blood supply to an organ, such as during an occlusive functional test. This phenomenon is explained by the Brownian motion of red blood cells in the microvasculature after afferent artery occlusion [16]. Other disadvantages are the high sensitivity to motion artifacts and the low spatial resolution of single-channel LDF, because of the spatial heterogeneity of organ perfusion, particularly of the skin. However, LDF allows real-time monitoring of organ perfusion in the investigated region and evaluation of its dynamics as influenced by various

вень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм³) в единицу времени [17, 18]. В англоязычной специальной литературе аналогичный показатель перфузии ткани обозначают как blood flux (flow). С помощью ЛДФ нельзя измерить регионарный кровоток в абсолютных величинах, например, в мл/мин/100г ткани, в связи с чем ПМ измеряется в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Среди ограничений метода следует отметить регистрацию прибором небольшого остаточного кровотока («биологический ноль») после прекращения кровоснабжения органа, например, при окклюзионной функциональной пробе. Этот феномен объясняется броуновским движением эритроцитов в микрососудах после окклюзии приносящей артерии [16]. Другими недостатками являются высокая чувствительность к двигательным артефактам, а также низкая пространственная разрешающая способность одноканальных приборов ЛДФ, ввиду пространственной гетерогенности перфузии органов, особенно кожи. Однако, ЛДФ позволяет в режиме реального времени мониторировать перфузию исследуемого участка органа и количественно оценивать ее динамику под влиянием различных воздействий (патологический процесс, функциональные пробы, лекарственные препараты и др.) [2].

Наиболее часто ЛДФ используется для оценки микроциркуляции в коже, ввиду ее доступности и неинвазивности [2, 17]. Однако, в эксперименте на животных или в клинических условиях (эндоскопически, интраоперационно) этим методом исследуют микроциркуляцию и в других органах, например, слизистых оболочках, мышцах и мозге, в том числе при острой кровопотере [19, 20, 21].

При первичном анализе ЛДФ-граммы выделяют следующие показатели: среднюю величину перфузии исследуемого участка ткани в интервале времени регистрации или среднеарифметическое значение ПМ (М, пф. ед.); среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии относительно М (σ , пф. ед.), характеризующее временную изменчивость кровотока; коэффициент вариации ($Kv = \sigma/M, \%$) [17]. Использование функциональных проб (окклюзионной, тепловой, электрофорез вазоактивных веществ и др.) позволяет исследовать изменения базального кровотока под действием различных стандартных стимулов и, тем самым, оценить ряд дополнительных показателей состояния микроциркуляции, например, резерв капиллярного кровотока и активность эндотелия [2]. Отдельный диагностический интерес представляет исследование колебательных процессов в микроциркуляторном русле (см. раздел «Вазомоции и флуксоции»).

Тот же принцип лазерного зондирования тканей используется и в технологии LDI. Лазер-

factors (pathological process, functional tests, medications, etc.) [2].

LDF, as a non-invasive method, is most commonly used to assess microcirculation in the skin, due to the accessibility of this organ [2, 17]. However, in animal studies and in some clinical settings (endoscopy, intraoperative) microcirculation in other organs (mucosa, muscles and brain) is investigated with this method, including the case of acute blood loss [19, 20, 21].

In the initial analysis of LDF records, the following parameters are taken into account: the average value of tissue region perfusion within the time range of investigation, i.e. the arithmetic mean of the IP (M, AU); the standard deviation of perfusion oscillations about the M (σ , AU), which characterizes the temporal variability of blood flow; the coefficient of variation ($Kv = \sigma/M, \%$) [17]. Functional tests (occlusive, thermal, electrophoresis of vasoactive substances and others) allow investigation of changes in basal blood flow in response to various standard stimuli also assessment of a number of additional microcirculation parameters, e.g., capillary blood flow reserve and the activity of endothelium [2]. The investigation of oscillatory processes in the microvasculature is of particular diagnostic value (see «Vasomotions and fluxmotions» section).

The same principle of laser probing of tissue is used in LDI technology. The laser beam, reflected by a computer-controlled mirror, sequentially scans the surface of the organ studied (usually skin). Detection and computer processing of the reflected light allows the investigator to visualize perfusion of the surface layers of an organ (up to 1–1.5 mm deep) across several tens of square centimeters [2, 6]. A color scale is used to represent perfusion values of different parts of the study area. The result is akin to microcirculation map. Considering the heterogeneity of organ perfusion, this feature significantly increases the spatial resolution of the method compared to single-channel LDF. At the same time, a relatively lengthy process of scanning and data processing makes LDI unsuitable for estimation of dynamic changes in blood flow, for example, during functional tests.

LSCI is another technique for microcirculation imaging relatively recently implemented in research and clinical practice [22]. It is based on the laser speckle contrast registration. Laser speckle arises as a result of laser light backscattering from the irregularities in the structure of the tissue, creating dark and light interference patterns. These patterns can be detected by a videocamera. The speckle pattern of tissue changes during blood flow within microvessels, creating blurring of the image obtained. Speckle contrast is a quantification of the blurring at a given exposure time. Increased blood flow will increase image blurring in a small square of pixels, thus reflecting the velocity and concentration of red

ный луч, отражаясь от управляемого компьютером зеркала, последовательно сканирует поверхность исследуемого органа (обычно кожи). Регистрация и компьютерная обработка отраженного излучения позволяют визуализировать перфузию поверхностных слоев органа (глубиной до 1–1,5 мм) на площади, достигающей нескольких десятков квадратных сантиметров [2, 6]. Для отражения величины перфузии разных участков исследуемой области используется цветовая шкала, в результате чего получается своеобразная карта микрокровотока. С учетом неравномерности перфузии органов, это значительно увеличивает пространственную разрешающую способность метода по сравнению с одноканальной ЛДФ. В то же время, относительно длительный процесс сканирования и обработки полученных данных делает LDI непригодной для оценки динамических изменений кровотока, например при проведении функциональных проб.

LSCI — еще один метод визуализации микроциркуляции, относительно недавно внедренный в исследовательскую и клиническую практику [22]. Он основан на регистрации контраста, так называемого, лазерного спекла (*англ.* laser speckle, speckle — пятнышко, крапинка). Лазерный спекл возникает в результате отражения и рассеивания лазерных лучей от структурно неоднородной ткани, что создает паттерн чередования светлых и темных участков (интерференция). Этот паттерн детектируется видеокамерой. Паттерн спекла изменяется во время движения крови по микрососудам исследуемой ткани, что приводит к нечеткости («расплывчатости») получаемого изображения. Контраст спекла — это количественная оценка степени нечеткости такого изображения за определенный промежуток времени. Увеличение перфузии приводит к усилению расплывчатости на небольшом квадратном участке изображения, тем самым отражая скорость движения и концентрацию эритроцитов в исследуемой области [6, 23]. LSCI практически одновременно «картирует» перфузию исследуемого органа на достаточно большой площади поверхности, что, в отличие от LDI, позволяет использовать ее для оценки быстрых динамических изменений кровотока. Однако, имея хорошую воспроизводимость результатов измерений, LSCI оценивает кровоток лишь в самых поверхностных слоях исследуемого органа (до 300 мкм). Этот метод, так же как и LDI, чувствителен к артефактам от движения, характеризуется наличием «биологического нуля» и измеряет перфузию в относительных единицах.

Следует отметить, что важным преимуществом LDI и LSCI перед видеомикроскопической техникой является отсутствие соприкосновения с

blood cells in that square [6, 23]. LSCI, unlike LDI, nearly instantly «maps» the perfusion of examined organ on a large surface area, that allows using it for assessing the fast dynamics of blood flow. However, having a good reproducibility of the measurement results, LSCI assesses blood flow only in the most superficial layers of the studied organ (about 300 microns). Like the LDI, this method is sensitive to movement artifacts, has a biological zero signal and measures perfusion in the arbitrary units.

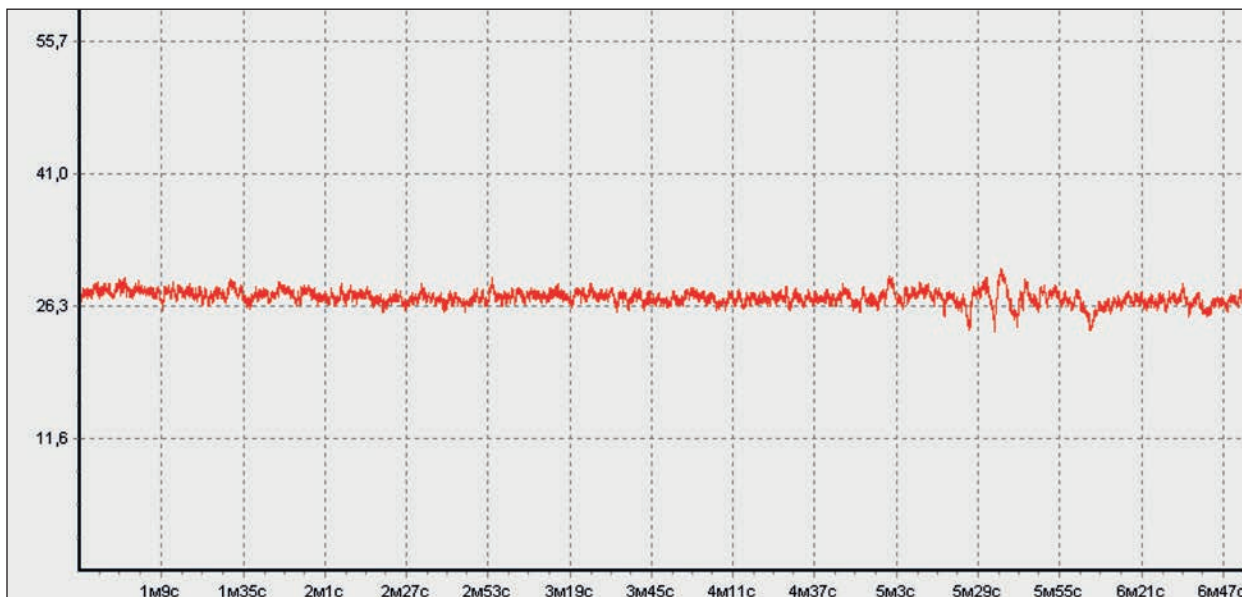
An important advantage of LDI and LSCI over videomicroscopy is the absence of contact with the surface of studied organ that eliminates artifacts from the pressure on the tissue.

Vasomotion and fluxmotion

LDF unlike most other methods allows assessing the state and activity of different regulatory mechanisms of microcirculation when assisted by mathematical analysis of fluxmotion (flowmotion), i.e. rhythmical oscillations of blood flow in microvasculature [16, 24]. «Vasomotion» is another related term, meaning the rhythmic oscillations in diameter of microvessels (mostly arterioles) [25]. However, fluxmotion is a broader concept, which includes the whole range of blood flow oscillations in the ensemble of microvessels in the tissue region.

When using LDF, the IP is displayed on the computer monitor in the form of blood flow oscillations around the average value (Figure 1). Thus, the LDF-gram represents a complex function, reflecting changes in the IP over time. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors [17, 18]. Active blood flow modulation factors include endothelial, neurogenic and myogenic (in the narrow sense) mechanisms of vascular lumen regulation. These factors are released through muscular component of the vascular wall and create oscillations in the blood flow through vasoconstriction and vasodilation alternation. Passive factors cause oscillations of blood flow outside the microvasculature. These are a pulse wave from the arteries and the respiratory pump from the veins. They provide longitudinal flow oscillations.

Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify the harmonic components of LDF-gram, which differ in frequency and amplitude. For this allotment, the wavelet analysis has been deployed [16]. The spectral decomposition of LDF-gram provides an opportunity to distinguish fluxmotion components. Each component is characterized by a particular frequency range (F, Hz) and maximum amplitude of blood flow oscillation in the range (A, AU). The frequency of blood flow oscillations in any given range is determined by the nature of the particular regulatory mechanism of microcirculation, while the maximum amplitude reflects the



Пример ЛДФ-граммы локального мозгового кровотока в теменной области крысы.

An example of LDF-gram of the local cerebral blood flow in the rat parietal cortex.

Примечание. Time, m, s — время, мин, сек. The local cerebral blood flow, AU — локальный мозговой кровоток, пф. ед.

поверхностью изучаемого органа, что нивелирует артефакты от давления на ткани.

Вазомоции и флаксмоции

ЛДФ в отличие от большинства других методов позволяет оценить состояние и активность различных механизмов регуляции микроциркуляции посредством математического анализа так называемых флаксмоций (*англ.* fluxmotion, flowmotion) — ритмических колебаний кровотока в микроциркуляторном русле [16, 24]. Близким по значению является термин вазомоции (*англ.* vasomotion) — ритмические колебания диаметра микрососудов (прежде всего артериол) [25]. Однако, флаксмоции — это более широкое понятие, включающее в себя весь спектр колебаний кровотока в совокупности микрососудов данного региона ткани.

При использовании ЛДФ, ПМ выводится на мониторе компьютера в виде колебаний кровотока около его средней величины (рисунок). Таким образом, ЛДФ-грамма — сложная нелинейная функция, отражающая изменения ПМ во времени. Среди механизмов модуляции кровотока различают активные и пассивные факторы [17, 18]. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы реализуются через гладкомышечные клетки стенки сосуда и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна

activity of this mechanism during the recording of LDF. The typical frequency ranges of blood flow oscillations in human skin and the underlying regulatory mechanisms are shown in Table 2. For small laboratory animals (e.g., rats), the analogous microcirculatory parameters are shifted toward higher frequency values [26, 27].

The physiological significance of vasomotion and fluxmotion remains a subject of scientific debate. Some researchers consider vasomotion as an essential attribute of the normal microcirculation [1, 28]. On the other hand, in a number of experimental and clinical studies it was shown that in most vascular beds vasomotion was weakly expressed in the normal state of the body, but considerably enhanced in a number of metabolic disorders (acidosis) and hypotension, including acute blood loss [29, 30]. Vasomotion is believed to be increased during decrease of transmural pressure in the vessel to the lower limit of blood flow autoregulation [25]. There is experimental evidence that vasomotion and fluxmotion activation can lead to the improvement of tissue perfusion and oxygenation in hypoperfusion states that is considered as a local adaptive response [31, 32].

Some researchers distinguish two main types of vasomotion/fluxmotion. These are «slow wave» (a frequency of about 2–3 oscillations/min, typical for relatively large arterioles) and «fast wave» (a frequency of 10–25 oscillations/min, typical for terminal arterioles) [19, 33]. However, this approach does not account for the whole frequency range of blood flow oscillations, which limits its use for the assessment of the activity of factors modulating blood flow.

Apparently, the oscillatory component of vascular tone (vasomotion/fluxmotion) is regulated to

Таблица 2. Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи человека [24]
Table 2. The frequency ranges of blood flow oscillations in human skin microvasculature [24]

Frequency ranges		Physiological nature
Hz	oscillations/min	
0.005–0.0095	0.3–0.6	Endothelial
0.0095–0.02	0.6–1.2	Endothelial NO-dependent
0.02–0.046	1.2–2.8	Neurogenic sympathetic adrenergic
0.047–0.069	2.8–4.1	Sensory peptidergic
0.07–0.145	4.2–8.7	Intrinsic myogenic (vasomotion)
0.16–0.18	9.6–10.8	Cholinergic parasympathetic
0.2–0.4	12–24	Passive respiratory
0.8–1.6	48–96	Passive cardiac

Примечание. Frequency ranges, Hz, oscillations/min – частотный интервал, Гц, Колебаний/мин. Physiological nature – физиологическая природа; Endothelial – эндотелиальная; Endothelial NO-dependent – эндотелиальная NO-зависимая; Neurogenic sympathetic adrenergic – нейрогенная симпатическая адренергическая; Sensory peptidergic – сенсорная пептидергическая; Intrinsic myogenic (vasomotion) – собственно миогенная (вазомоции); Cholinergic parasympathetic – холинергическая, парасимпатическая; Passive respiratory – пассивная дыхательная; Passive cardiac – пассивная сердечная.

со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Они обеспечивают продольные колебания кровотока.

При специальном математическом анализе, основанном на преобразованиях Фурье, можно выявить гармонические составляющие ЛДФ-граммы, различающиеся по частоте и амплитуде. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [16]. Такое спектральное разложение ЛДФ-граммы дает возможность выделить компоненты флуксуций, каждый из которых характеризуется определенным диапазоном частот (F, Гц) и максимальной амплитудой колебания кровотока в этом диапазоне (A, пф.ед.). Частота колебаний кровотока в том или ином диапазоне определяется природой конкретного механизма регуляции микроциркуляции, а максимальная амплитуда отражает активность данного механизма во время ЛДФ-метрии. Типичные для кожи человека частотные диапазоны колебаний кровотока и лежащие в их основе регуляторные механизмы приведены в табл. 2. Для мелких лабораторных животных (например, крыс) аналогичные параметры микрогемодинамики смещены в сторону более высокочастотных значений [26, 27].

Физиологическое значение вазомоций и флуксуций остается предметом научных дискуссий. Некоторые исследователи считают вазомоции неотъемлемым атрибутом нормальной микроциркуляции [1, 28]. С другой стороны, в ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что в большинстве сосудистых бассейнах вазомоции слабо выражены в нормальном состоянии организма, но значительно усиливаются при ряде метаболических нарушений (ацидоз) и гипотензии, в том числе вызванных острой кровопотерей [29, 30]. Считается, что вазомоции усиливаются при снижении трансмурального давления в сосуде до нижней границы ауторегуляции кро-

some extent regardless of the stationary component, i.e. vasomotion may grow stronger or fainter both in vasodilation and vasoconstriction of the vessel [24].

Methods for studying oxygenation and metabolism of tissues

Among the methods of this group, gastric pH-tonometry, sublingual capnometry, tissue reflectance photometry and near-infrared spectroscopy (NIRS) are most often used to assess the microcirculation in blood loss and shock [34, 35].

Gastric tonometry and sublingual capnometry are based on the determination of pH and pCO₂ in the mucosa of the test organ. Reduction of mucosal perfusion leads to CO₂ accumulation and pH decrease in the mucosa. However, when interpreting the results, it is necessary to take into account the impact of other factors (systemic acidosis, gastric acidity, perfusion heterogeneity). Measuring the gastric-arterial pCO₂ difference (pCO₂-gap) is more informative in this regard.

Microvascular hemoglobin oxygen saturation (SO₂) and tissue hemoglobin concentration (so-called, «capillary hematocrit») can be measured in a particular region of skin or mucosa. These parameters are calculated by the spectral analysis of the light reflected from tissue, which contains information about the ratio of oxygenated and reduced hemoglobin. This method usually detects hemoglobin oxygen saturation in the capillary and venous blood depending upon the distribution of blood in the microvasculature.

When using NIRS near-infrared light (700–1000 nm) easily penetrates tissues and is absorbed by hemoglobin, myoglobin and intracellular chromophore Aa3. Based on this absorption, the average hemoglobin oxygen saturation in tissue (tHbO₂ or tSO₂) is calculated. This method is most frequently used for non-invasive evaluation and

вотока [25]. Есть экспериментальные данные, что активация вазомоций и флаксмоций может приводить к улучшению перфузии и оксигенации тканей в условиях гипоперфузии, что позволяет рассматривать их как местную адаптивную реакцию [31, 32].

Некоторые исследователи выделяют два основных типа вазомоций/флаксмоций: «медленно-волновые» (частотой около 2–3 колебаний/мин, характерны для относительно крупных артериол) и «быстро-волновые» (частотой 10–25 колебаний/мин, характерны для терминальных артериол) [19, 33]. Однако, при этом не учитывается весь амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока, что ограничивает использование данного подхода для оценки активности факторов модуляции кровотока.

По-видимому, колебательный компонент сосудистого тонуса (вазомоции/флаксмоции) регулируется в определенной степени независимо от его стационарного компонента, т.е. вазомоции могут усиливаться и ослабевать как на фоне вазодилатации, так и вазоконстрикции сосуда [24].

Методы исследования оксигенации и метаболизма тканей

Среди методов данной группы, для оценки состояния микроциркуляции при кровопотере и шоке наибольшую популярность получили желудочная тонометрия (*англ.* gastric pH-tonometry), сублингвальная капнометрия, оптическая тканевая оксиметрия (*англ.* tissue reflectance photometry) и околоинфракрасная спектроскопия (*англ.* Near-infrared spectroscopy, NIRS) [34, 35].

Желудочная тонометрия и сублингвальная капнометрия основаны на определении pH и $p\text{CO}_2$ в слизистой оболочке исследуемого органа. Снижение перфузии слизистой оболочки приводит к накоплению в ней CO_2 и снижению pH. Однако, при интерпретации полученных результатов следует учитывать влияние и других факторов (системный ацидоз, кислотность желудочного сока, гетерогенность перфузии). Более информативным в этом аспекте считается измерение разности $p\text{CO}_2$ между слизистой желудка и артериальной кровью ($p\text{CO}_2\text{-gap}$).

С помощью оптической тканевой оксиметрии измеряют сатурацию гемоглобина кислородом в микроциркуляторном русле (SO_2) и так называемый капиллярный гематокрит в определенном участке кожи или слизистой оболочки. Данные показатели рассчитываются в результате спектрального анализа отраженного от тканей света, содержащего информацию о соотношении оксигенированного и восстановленного гемоглобина. Этим методом, как правило, регистрируется сатурация гемоглобина капиллярно-

monitoring of brain and muscle oxygenation, but like the previous methods has disadvantages (sensitivity to artifacts, unknown tissue penetration depth and bad spatial resolution).

Comparative aspects of regional blood flow regulation in acute blood loss

In the first part of the review [36] the compensatory and adaptive reactions of body to acute blood loss were described in detail. One of these basic reactions aimed at maintaining the blood flow to vital organs is the centralization of circulation. It is based on opposite changes in vascular tone in different vascular regions of the body, which leads to a redistribution of blood flow during hypovolemia.

The relative role of a particular mechanism in the regulation of vascular tone (myogenic, metabolic, neurogenic, etc.) differs in different organs. In terms of regional blood flow regulation, it is possible to distinguish two groups of organs. In the first group of organs (brain, heart, and, to some extent, skeletal muscle), local metabolic mechanisms dominate. In the second group (skin, kidneys, organs of the abdominal cavity), the neurogenic sympathetic influence prevails [37].

In the organs of the first group, the basal tone of arterioles is usually high, and the blood flow at rest only slightly higher than the minimum value required to meet the metabolic needs of these organs. Changes in the impulse activity of sympathetic nerves have little effect on the blood flow in these organs as compared to the effects caused by changes in their metabolic activity. For example, the increased sympathetic nerves activity is not able to cause pronounced vasoconstriction since this effect is leveled by vasodilating metabolites accumulated in the tissues. On the contrary, an increase in metabolic rate and the concentration of vasodilating substances in tissue can cause a significant increase in blood flow by reducing the arteriolar tone. Well-developed metabolic and myogenic regulation of vascular tone in cerebral and coronary vessels determines the pronounced ability of the brain and heart to blood flow autoregulation, i.e., keeping the blood flow relatively constant over a wide range of changes in perfusion pressure [34]. During functional stress the blood flow rate in the heart and skeletal muscles can be increased by several times (active hyperemia).

In the organs of the second group, blood flow at rest significantly exceeds small metabolic needs of these organs. The arterioles of skin and abdominal organs have a small basal tone. Therefore, the blood flow in these organs increases almost to the maximum in the absence of sympathetic nerves effects. On the other hand, the activation of the sympathoadrenal system leads to a significant blood flow reduc-

нозной крови, что определяется распределением крови в микроциркуляторном русле.

При использовании NIRS свет околоинфракрасного диапазона (700–1000 нм) легко проникает в ткани и поглощается гемоглобином, миоглобином и внутриклеточным хромофором Аа3. На основе этого рассчитывается средняя сатурация кислородом гемоглобина в тканях (tHbO₂ или tSO₂). Наиболее часто этот метод используется для неинвазивной оценки и мониторинга оксигенации мышц и головного мозга, однако, как и предыдущие методы, имеет недостатки (чувствительность к артефактам, неизвестная глубина проникновения в ткани и плохая пространственная разрешающая способность).

Сравнительные аспекты регуляции регионарного кровотока при острой кровопотере

В первой части данного обзора [36] были подробно описаны компенсаторно-приспособительные реакции организма на острую кровопотерю. Одной из основных таких реакций, направленных на поддержание кровотока в жизненно важных органах, является централизация кровообращения. В основе ее лежит разнонаправленное изменение сосудистого тонуса в разных сосудистых бассейнах организма, что и приводит к перераспределению потока крови во время гиповолемии.

Относительная роль конкретного механизма регуляции сосудистого тонуса (миогенный, метаболический, нейрогенный и др.) отличается в разных органах. С точки зрения регуляции регионарного кровотока можно условно выделить (1) группу органов (головной мозг, сердце и, в некоторой степени, скелетные мышцы), в которых доминирующее значение имеют локальные метаболические механизмы, и (2) органы (кожа, почки, ряд органов брюшной полости), в которых преобладают нейрогенные симпатические влияния [37].

В органах первой группы базальный тонус артериол обычно высокий, а кровоток в покое лишь незначительно превышает минимальные значения, необходимые для удовлетворения метаболических потребностей этих органов. Изменения импульсной активности симпатических нервов оказывают незначительные воздействия на кровоток в данных органах по сравнению с воздействиями, обусловленными изменением их метаболической активности. Например, повышение активности симпатических нервов не способно вызвать выраженную вазоконстрикцию, поскольку их действие нивелируется накапливающимися в тканях сосудорасширяющими метаболитами. Напротив, увеличение интенсивности метаболических процессов и повышение концентрации в тканях сосудорасширяющих веществ может вы-

тупить в органах, playing an important role in the centralization of circulation during acute hemorrhage. Even reduced thereby blood flow is sufficient to ensure minimal metabolic needs, and transient interruptions in the perfusion and oxygenation of these tissues have no significant clinical value [37].

The influence of neurogenic and hormonal factors on organ blood flow is largely dependent on the types, density and distribution of receptors in the vascular system [34]. For example, hemorrhage, being a potent stress factor, can greatly reduce perfusion of the skin and skeletal muscles due to the high density of α -adrenoreceptors and V1-arginine vasopressin receptors in the arterioles.

Among the organs relating to both the first and second groups, there are significant differences in susceptibility to hypoxia. For example, skeletal muscle is much more resistant to ischemia than the brain, and the skin is more resistant compared to the kidneys.

Given the above, it seems appropriate to consider changes in the microcirculation during acute blood loss on the basis of organ belonging to the group of «vital» or «sacrificed» organs. However, it should be emphasized that this classification is conditional, since severe acute blood loss and hemorrhagic shock are accompanied by a decrease in perfusion and oxygenation of almost all organs, with the possible exception of coronary blood flow [38].

Regional blood flow and microcirculation in the skin, mucous membranes, skeletal muscles and abdominal organs in acute blood loss.

Skin and oral mucosa are the most accessible regions for the non-invasive investigation of microcirculation in clinical practice. Cold pale skin and acrocyanosis are the classic signs of hemorrhagic shock. However, when interpreting the results of the investigation one should take into account a number of features of cutaneous blood flow [17, 37]. Cutaneous blood flow at rest is greatly variable depending on the body part, skin temperature and physiological state of the body (rest, stress, and others). Changing the cutaneous blood flow is the primary mechanism for maintaining the temperature homeostasis. Skin vessels in the distal parts of the body (hands, feet and earlobes) are abundantly innervated by the sympathetic adrenergic vasoconstrictor fibers. This leads to a marked influence of the autonomic status of the body on the blood flow in these sites. The subpapillar venous plexus of the skin contains approximately 1500 ml of blood, which can be mobilized during the centralization of circulation by means of neurogenic venous tone increasing [39]. Spatial heterogeneity of skin perfusion is caused by the uneven distribution of microvessels in the skin resulting in several arteriolar and venular plexuses, as well as areas with good and bad vascularization [40]. Clinically it is manifested as «marble» skin in shock and other critical states.

звать значительное повышение кровотока за счет уменьшения тонуса артериол. Хорошо развитая метаболическая и миогенная регуляция тонуса церебральных и коронарных сосудов определяет выраженную способность мозга и сердца к ауторегуляции кровотока в них, т.е. поддерживать его на относительно постоянном уровне в широком диапазоне изменений перфузионного давления [34]. При функциональной нагрузке скорость кровотока в сердце и скелетных мышцах может увеличиваться в несколько раз (активная гиперемия).

В органах второй группы кровотоков в покое существенно превышает их минимальные метаболические потребности. Артериолы кожи и органов брюшной полости обладают небольшим базальным тонусом, поэтому кровоток в них увеличивается почти до максимума при отсутствии воздействий симпатических нервов. С другой стороны, активация симпато-адреналовой системы ведет к существенному снижению кровотока в данных органах, что играет важную роль в реализации централизации кровообращения при острой кровопотере. При этом даже редуцированный таким образом кровоток достаточен для обеспечения минимальных метаболических потребностей, а преходящие перебои в перфузии и оксигенации этих тканей не имеют существенного клинического значения [37].

Влияние нейрогенных и гормональных факторов на органый кровоток в значительной степени зависит от типа рецепторов, их плотности и распределения в сосудистой системе [34]. Например, кровотечение, являясь мощным стрессором, может значительно снизить перфузию кожи и скелетных мышц из-за высокой плотности α -адренорецепторов и V1 вазопрессивных рецепторов в артериолах.

Следует также отметить, что среди органов, относящихся как к первой, так и ко второй группам, имеются существенные различия в чувствительности к гипоксии. Так, скелетные мышцы намного более устойчивы к ишемии, чем мозг, а кожа — по сравнению с почками.

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным рассмотреть изменения микроциркуляции при острой кровопотере с учетом принадлежности органов к группе «жизненно важных» или «приносимых в жертву». Однако, следует еще раз подчеркнуть, что это деление условно, поскольку тяжелая острая кровопотеря и геморрагический шок сопровождаются снижением перфузии и оксигенации практически всех органов, за возможным исключением коронарного кровотока [38].

Регионарный кровоток и микроциркуляция в коже, слизистых оболочках, скелетных мышцах и органах брюшной полости при острой кровопотере.

In animal experiments it was shown that the vasoconstriction of skin vessels is sustained in hemorrhagic shock. The authors concluded that cutaneous vasoconstriction in these conditions is due primarily to an increased level of catecholamines in the blood and increased neurogenic output plays a lesser role [41].

During the development of hemorrhagic shock, larger arterioles and venules of the skin and underlying tissues are exposed to severe vasoconstriction, whereas the small terminal arterioles tend to dilatation [42]. During prolonged hypovolemia, cutaneous blood flow is not restored to the baseline values even after fluid resuscitation with autologous blood or other fluids. This is a result of sustained vasoconstriction [43].

Kerger H. et al. [44] in experiments on hamsters used the 4-h hemorrhagic shock model followed by autologous whole blood resuscitation. Perfusion and oxygenation of skeletal skin muscle and subcutaneous connective tissue in a dorsal skinfold were investigated by videomicroscopy and phosphorescence decay. Animals did not survive 24-h after resuscitation (nonsurvivors), were different from survivors by more severe hypotension, hyperventilation and metabolic acidosis. Nonsurvivors have also had lower values of microvascular blood flow, functional capillary density and oxygen tension in studied tissues. The differences in the microcirculatory parameters were manifested both in the period of hemorrhagic shock, and after resuscitation. Moreover, the authors found the expressed disturbances of tissue perfusion and oxygenation in animals that survived day after resuscitation, but were in poor condition. Whole blood resuscitation of blood loss in most cases did not restore the studied microcirculatory parameters in the skin fold to the baseline values, and the severity of microcirculatory disturbances was a predictor of the outcome in this experimental hemorrhagic shock model.

Using LDI it was revealed that decreasing of skin perfusion, as opposed to changes in systemic hemodynamic (blood pressure and heart rate), occurs in the first minutes of hemorrhage [45]. In another experimental study the most sensitive parameters, responding to blood loss of 5–10% of the CBV, were changes in the pulse pressure and mean arterial pressure as well as in hemodynamics of the pulmonary circulation. In this study, the cutaneous pO_2 was starting to decrease only at a blood loss achieving 40% of the CBV. According to the authors, such delayed decline in cutaneous oxygenation could be attributed to the low metabolic needs of the skin, which in the earlier stages of blood loss were met, despite the decrease in oxygen delivery [46].

According to modern concepts, vasomotion and fluxmotion increase at the development (or at risk of development) of tissue hypoxia. Its activation is aimed at optimizing the perfusion and oxygenation

Кожный покров и слизистая оболочка полости рта — наиболее доступные области для неинвазивного исследования микроциркуляции в клинической практике. Классическими признаками геморрагического шока являются холодный, бледный кожный покров, а также акроцианоз. Однако при интерпретации результатов исследования необходимо учитывать ряд особенностей кровоснабжения кожи [17, 37]. Кожный кровоток в покое характеризуется значительными колебаниями в зависимости от участка тела, температуры кожного покрова и физиологического состояния организма (покой, стресс и др.). Изменение кожного кровотока является основным механизмом поддержания температурного гомеостаза. Сосуды кожи акральных участков тела (кисти, стопы, мочки ушей) богато иннервированы симпатическими адренергическими сосудосуживающими волокнами, что приводит к выраженному влиянию вегетативного статуса организма на кровоток в этих участках. В подсосочковом венозном сплетении кожи содержится около 1500 мл крови, которая может быть мобилизована при централизации кровообращения за счет нейрогенного повышения тонуса вен [39]. Пространственная гетерогенность перфузии кожи обусловлена неравномерным распределением микрососудов в ней с формированием нескольких артериоларных и венулярных сплетений, а также хорошо и плохо васкуляризированных участков [40]. Клинически это проявляется «мраморностью» кожного покрова при шоке и других критических состояниях.

В экспериментальных условиях было показано, что вазоконстрикция кожных сосудов при геморрагическом шоке носит стойкий характер. Авторы пришли к заключению, что кожная вазоконстрикция в этих условиях обусловлена преимущественно повышенным уровнем катехоламинов в крови, а не повышенной нейрогенной импульсацией [41].

В ходе развития геморрагического шока крупные артериолы и венулы кожи и подлежащих тканей подвергаются выраженной вазоконстрикции, в то время как мелкие терминальные артериолы имеют тенденцию к дилатации [42]. При длительной гиповолемии вследствие сохраняющейся вазоконстрикции кожный кровоток не восстанавливается до исходных значений даже после восполнения кровопотери аутологичной кровью или другими инфузионными растворами [43].

Kerger H. с соавт. [44] в эксперименте на хомьяках использовали модель четырехчасового геморрагического шока с последующей реинфузией аутологичной крови. Перфузия и оксигенация мышцы и подкожной соединительной ткани в кожной складке исследовались методами видеомикроскопии и угасающей фосфоресценции. Животные, не выжившие в течение 24 ч последующе-

of tissues under the conditions of reduced oxygen delivery [25, 33]. On the other hand, Colantuoni A et al. observed rhythmic oscillations of arteriolar diameter in the hamster skin at the initial state without anesthesia. During hemorrhagic shock, the rhythmic activity of microvessels disappeared and was restored only after blood reinfusion [42]. In all probability, the difference in the results of the authors is due to different methodological approaches to the study oscillatory processes at the level of microcirculation, as well as the experimental conditions (anesthesia, animal species, etc.).

In experiments on rats, fluxmotion dynamics in the skin of ear was studied during acute blood loss and after reinfusion of autologous blood using LDF with wavelet analysis [47]. The animals were divided into two groups depending on the amount of blood loss needed to achieve blood pressure of about 50 mmHg. In both groups, the period of hemorrhagic hypotension (60 minutes) was characterized by a decrease in cutaneous blood flow and increase in fluxmotion amplitude in the neurogenic frequency range (An). At the end of this period the intergroup differences consisted in a higher value of An in the group of animals with smaller volume of blood loss. These results indicate that the degree of fluxmotion amplitude increase in the skin during hemorrhagic hypotension is associated with the compensatory ability to maintain blood pressure. The results of reinfusion also indicated the poor tolerance of bleeding in these animals. After blood reinfusion, in the same group of animals the An was higher, while skin blood flow and blood pressure were lower than in the group with greater blood loss, which was needed to reduce blood pressure to 50 mm Hg.

The same authors, but using a fixed volume blood loss model (30% of the CBV), investigated the effect of perftoran administration at a dose of 3 mL/kg on the dynamics of cutaneous microcirculation [48]. In the first minutes after blood withdraw there was a decrease in blood pressure, cutaneous blood flow and an increase in the An. Perftoran administration compared to normal saline resulted in a greater increase in blood pressure and cutaneous blood flow. The An remained above the baseline values in both groups. In addition, perftoran administration caused an increase in fluxmotion amplitude in the endothelial frequency range (Ae). The Ae was remaining increased throughout the period of hemorrhagic hypotension. This may indicate a stimulatory effect of perftoran on the endothelium associated fluxmotion mechanisms in the skin during acute blood loss.

The features of cutaneous microcirculation in patients with severe trauma and blood loss were studied using LDF [49]. On the first day after ICU admission, this category of patients was characterized by a decrease in cardiac index, the index of perfusion and fluxmotion amplitudes in myogenic and

го наблюдения, отличались от выживших особей более выраженными артериальной гипотензией, гипервентиляцией и метаболическим ацидозом, а также меньшими значениями скорости кровотока в микрососудах, плотности функционирующих капилляров и напряжения кислорода в исследуемых тканях. Различия по параметрам микроциркуляции проявлялись как в периоде геморрагического шока, так и после восполнения кровопотери. Более того, авторы обнаружили выраженные расстройства тканевой перфузии и оксигенации у животных, которые выжили через сутки после реинфузии, но находились в тяжелом состоянии. Таким образом, восполнение кровопотери аутологичной кровью в большинстве случаев не восстанавливало исследуемые показатели микроциркуляции в кожной складке до исходных значений, а выраженность микроциркуляторных нарушений являлась прогностическим фактором исхода геморрагического шока в данной экспериментальной модели.

Методом LDI было выявлено, что снижение перфузии кожи, в отличие от изменения показателей системной гемодинамики (АД и ЧСС), происходит с первых минут кровотечения [45]. В другом экспериментальном исследовании наиболее чувствительными параметрами, реагирующими на кровопотерю в 5–10% от ОЦК, оказались изменения пульсового и среднего АД, а также показатели гемодинамики малого круга кровообращения. В данном исследовании pO_2 в коже начало снижаться только при кровопотере в 40% от ОЦК. По мнению авторов такое отсроченное снижение оксигенации кожи может быть объяснено низкими метаболическими потребностями кожи, которые на более ранних этапах кровопотери удовлетворялись, несмотря на снижение доставки кислорода [46].

Согласно современным представлениям, вазомоции и флаксмоции усиливаются при развитии (или риске развития) гипоксии тканей. Их активация направлена на оптимизацию перфузии и оксигенации тканей в условиях ограниченной доставки кислорода [25, 33]. С другой стороны, Colantuoni A. с соавт. наблюдали ритмические колебания диаметра артериол в коже хомяков в исходном состоянии без анестезии. В период геморрагического шока эта ритмическая активность микрососудов исчезала и восстанавливалась только после реинфузии крови [42]. По всей вероятности, различие в результатах обусловлено разными методологическими подходами авторов к исследованию колебательных процессов на уровне микроциркуляции, а также условиями эксперимента (анестезия, вид животного и т.п.).

В экспериментах на крысах методом ЛДФ с вейвлет-анализом изучалась динамика флаксмоций в коже уха при острой кровопотере и реинфузии ау-

тогенной частоты. Прямая корреляция была найдена между параметрами системной гемодинамики и локальной кожной кровотока, т.е. коррекция гиповолемии и нормализация системной гемодинамики были сопровождаемы улучшением микроциркуляции в коже. Эта корреляция не была типична для пациентов с перитонитом.

Многие исследователи используют скелетную мышцу как объект для изучения микроциркуляторных изменений при острой кровопотере в эксперименте, особенно при изучении вазомоции. Это связано, очевидно, с хорошей и однородной васкуляризацией мышц. Мышечный кровоток значительно снижен при геморрагическом шоке, несмотря на хорошо развитую метаболическую регуляцию кровотока во время упражнения. Артериолы и прекапиллярные сфинктеры сужаются. Количество плазматических капилляров увеличивается из-за невозможности прохождения эритроцитов через суженные микрососуды [50]. Существует предположение, что декомпенсация шока в мышцах (васодилатация) вызвана ингибирующим эффектом простагландинов, накапливающихся в тканях на симпатическую нервную систему [41]. Как было показано в экспериментальном исследовании на крысах, восстановление микроциркуляторного кровотока в мышцах после реинфузии было маркером выживаемости животных, подверженных геморрагическому шоку. Выжившие также продемонстрировали прогрессирующие микроциркуляторные нарушения и микровазальную нечувствительность к норадреналину [51].

Тяжелая изоволемическая анемия сопровождается значительным снижением pO_2 в мышечной ткани. Тот факт, что pO_2 в венозной крови, выходящей из мышц, превышает значение этого параметра в ткани, указывает на нарушение диффузии кислорода от микроваскулятуры к клеткам [52]. Однако, одной из местных компенсаторных реакций в ответ на мышечную гипоксию является увеличение перфузированной капиллярной плотности, направленной на увеличение площади поверхности обмена и минимизацию расстояния для транспорта кислорода от микрососудов к клеткам [53]. Предположительно, эта реакция реализуется в условиях легкой централизации кровообращения.

В эксперименте, артериальная гипотензия и ишемия были сопровождаемы дилатацией трансверсальных и терминальных артериол в скелетной мышце. В процессе снижения перфузионного давления, терминальные артериолы демонстрировали чередование периодов регулярной вазомоции и отсутствия сосудистой активности. Вазомоция прекратилась, когда давление упало до 30–50 мм рт.ст. и возобновилось только во время реактивной гиперемии [54]. Однако, другие исследования показали, что регулярная «медленная волна» вазомоции/флюксомоции не является характерной для нормальной микроциркуляции в мышце, но появляется при снижении давления ниже определенного уровня. Borgström P. et al. [19] с помощью ЛДФ изучали динамику кровотока в скелетной мышце кролика в а

тологичной крови [47]. Животные были разделены на две группы в зависимости от объема кровопотери, необходимого для достижения АД среднего около 50 мм рт. ст. В обеих группах для периода геморрагической гипотензии (60 минут) было характерно снижение кожного кровотока и повышение амплитуды флуксуций в нейрогенном частотном диапазоне (Ан). К концу данного периода межгрупповые различия заключались в большем значении Ан в группе животных с меньшим объемом кровопотери. Эти результаты указывают, что степень увеличения амплитуды флуксуций в коже при геморрагической гипотензии сопряжена со способностью к компенсаторному поддержанию АД среднего. На плохую переносимость периода кровопотери этими животными указывали также результаты реинфузии. После реинфузии крови у животных этой же группы Ан осталась выше, а значения кожного кровотока и АД среднего были ниже, чем в группе с большей кровопотерей, потребовавшейся для снижения АД среднего до 50 мм рт. ст.

Той же группой авторов, но на модели острой фиксированной по объему кровопотери (30% от ОЦК) исследовалось влияние инфузии перфторана в дозе 3 мл/кг на динамику кожной микроциркуляции [48]. В первые минуты после забора крови происходило снижение АД среднего, кожного кровотока и увеличение Ан. Введение перфторана по сравнению с 0,9% раствором NaCl приводило к более выраженному увеличению АД среднего и кожного кровотока. Ан оставалась повышенной относительно исхода в обеих группах. Введение перфторана вызывало также увеличение амплитуды флуксуций в эндотелиальном частотном диапазоне (Аэ). Аэ оставалась увеличенной на протяжении всего периода геморрагической гипотензии. Это может указывать на стимулирующее действие перфторана на эндотелий зависимые механизмы флуксуций в коже при острой кровопотере.

Методом ЛДФ изучались особенности микроциркуляции в коже у пациентов с тяжелой травмой и кровопотерей [49]. В первые сутки после поступления в ОРИТ данная категория пациентов характеризовалась снижением сердечного индекса, ПМ и амплитуд флуксуций в нейрогенном и миогенном частотных диапазонах. Выявлена прямая корреляция между показателями системной гемодинамики и локальным кожным кровотоком, т.е. коррекция гиповолемии и нормализация системной гемодинамики сопровождалась улучшением микроциркуляции в коже. Подобная корреляция была не характерна для пациентов с перитонитом.

Многие исследователи используют скелетные мышцы в качестве объекта для изучения изменений микроциркуляции при острой кровопотере в эксперименте, особенно, при изучении вазомоций. Обусловлено это, по-видимому, хоро-

model of acute fixed volume blood loss (30% of CBV). At the baseline, fluxmotion was not registered. After blood loss completing, the blood pressure was an average of 35 mm Hg, and over the following 30 minutes, almost all of the animals exhibited «slow wave» fluxmotion. The same research group has demonstrated the modulating influence of neurogenic and humoral factors on locally controlled vasomotion. Denervation of the muscle on the background of its hypoperfusion led to the disappearance of regular vasomotion while vasopressin infusion under these conditions induced reappearance of the vasomotion [55].

According to the M. Intaglietta's concepts the activation of vasomotion in hemorrhagic shock simultaneously enables maintaining tissue perfusion and mobilizing interstitial fluid into the bloodstream. Increased sympathetic activity causes pronounced vasoconstriction in most organs of the second group (see above). The diameter of the terminal arterioles may be reduced to the values at which red blood cells can no longer pass through them into the capillaries. Under these conditions, vasomotion can provide intermittent perfusion despite the fact that an average diameter of the arterioles would be significantly smaller than the diameter of the red blood cells [33]. This mechanism is particularly relevant under the conditions of impaired red blood cells deformability and aggregation during shock.

In experiments on rats, arteriolar vasomotion and corresponding fluxmotion were induced in muscle tissue by the hind limb hypoperfusion. Under these conditions, the perfused capillary density did not change despite slowing of capillary blood flow. Abrogation of vasomotion by a calcium channel blocker resulted in a decrease in the perfused capillary density. Based on these data, the authors concluded that in the context of critical hypoperfusion, vasomotion and fluxmotion in skeletal muscle preserved nutritive blood flow [56].

Hemorrhage is accompanied by a decrease in perfusion of the oral mucosa and wall of the gastrointestinal tract [57, 58]. Vasoconstriction of the mesenteric arterioles and decreasing of blood flow in the microvasculature occur [59]. Using videomicroscopy it was revealed that blood flow was slowing down and arteriolar spasm in the intestinal wall preserved even after reinfusion [60]. Increased adhesion and extravasation of neutrophils are the additional factors of ischemic and reperfusion injury under these conditions [61].

Dubin A. et al. using videomicroscopy investigated microcirculatory changes in the sublingual region, serous and mucous membranes of sheep small intestine during progressive acute blood loss. In this study, it was noteworthy that the microvascular flow indexes and red blood cell velocities in capillaries progressively decreased in all three region from the

шей и равномерной васкуляризацией мышц. При геморрагическом шоке кровоснабжение мышц значительно снижается, несмотря на хорошо развитую метаболическую ауторегуляцию кровотока при физической нагрузке. Артериолы и прекапиллярные сфинктеры сужаются. Из-за невозможности прохождения эритроцитов через суженные микрососуды увеличивается количество плазматических капилляров [50]. Есть предположение, что в мышцах фаза декомпенсации шока (вазодилатация) обусловлена ингибирующим действием накапливающихся в тканях простагландинов на симпатическую иннервацию сосудистой стенки [41]. Как показало экспериментальное исследование на крысах, восстановление микроциркуляторного кровотока в мышцах после реинфузии крови служило маркером выживаемости животных после перенесенного геморрагического шока. При этом у невыживших животных отмечались прогрессирующие расстройства микроциркуляции и нечувствительность микрососудов к инфузии норадреналина [51].

Тяжелая изоволемическая анемия сопровождается значительным снижением pO_2 в мышечной ткани. Тот факт, что pO_2 в оттекающей от мышц венозной крови превышает значения этого показателя в тканях, указывает на нарушение диффузии кислорода из микроциркуляторного русла к клеткам [52]. Тем не менее, одной из локальных компенсаторных реакций в ответ на гипоксию в мышцах является увеличение количества перфузируемых капилляров, что направлено на увеличение площади обменной поверхности и минимизацию расстояния для транспорта кислорода от микрососудов к клеткам [53]. По-видимому, подобный ответ реализуется в условиях слабо выраженной централизации кровообращения.

Артериальная гипотензия и ишемия в эксперименте сопровождалась дилатацией поперечных и терминальных артериол скелетных мышц. По мере прогрессивного снижения перфузионного давления, в терминальных артериолах отмечалось чередование регулярных вазомоций и периодов отсутствия сосудистой активности. При снижении среднего артериального давления до 30–50 мм рт. ст. вазомоции прекращались и возобновлялись только в период реактивной гиперемии [54]. Однако, результаты других исследований указывают, что регулярные «медленно волновые» вазомоции/флаксмоции не характерны для мышечной микроциркуляции в норме, но появляются при снижении среднего АД ниже определенного уровня. Так, Borgström P. с соавт. [19] с помощью ЛДФ изучали динамику кровотока в скелетной мышце кролика в модели острой фиксированной по объему кровопотери (30% от ОЦК). В исходном состоянии флаксмоции не регистрировались. После окончания кровопотери уровень среднего АД со-

early stages of blood loss. These microcirculatory disturbances were accompanied by a decrease in the cardiac output, systemic and «intestinal» oxygen delivery and an increase in lactate levels in the arterial blood. However, hypotension, metabolic acidosis and acidosis within the intestinal wall (increase in pCO_2 -gap) developed in a significant degree only in the last stage of blood loss [58].

Some studies indicate that microcirculatory disturbances in the intestinal mucosa during hemorrhagic hypovolemia are less pronounced than in sepsis. In experiments on rats against a background of approximately the same levels of arterial hypotension, the hemorrhagic shock was accompanied by a less pronounced decrease in perfused capillary density than in the group of septic shock, and the capillary red blood cell velocities were preserved in most cases. Nevertheless, the identified microcirculatory alterations in hemorrhagic shock were correlated with mortality of the laboratory animals in this experimental model [62].

Torres Filho I. P. et al. in the experiments on rats studied vasomotion in the mesentery of the small intestine in acute blood loss using videomicroscopy. At the baseline vasomotion was not detected. When blood pressure reduced to 50 mm Hg, 42% of the animals were exhibiting arteriolar vasomotion, which was presented both slow oscillations (an average of 1.7 oscillations per minute) with relatively high amplitude and rapid oscillations (an average of 7 oscillations per minute) with low amplitude [59]. Similar results were obtained in a study of vasomotion in a rat pancreas. Hemorrhagic hypotension caused a decrease in perfused capillary density, intermittent capillary perfusion and vasomotion enhancement. The frequency of vasomotion (an average of 4.7 oscillations per minute) coincided with the frequency of intermittent capillary perfusion [63].

In an experiment, changes in vascular tone in the skin, muscle and mesenteric vascular beds were compared under the conditions of compensated and decompensated hemorrhagic shock [64]. Initially neurogenic vasoconstriction was observed in all vascular beds. However, in the skeletal muscle and intestine, in contrast to the skin, blood flow autoregulation was maintained for a while during blood pressure reducing to a level of 40–60 mmHg, and delayed vasodilation was noted as well. During the development of hemorrhagic shock, the vessels of studied areas had different norepinephrine sensitivity, which was changing over time.

In the aforementioned experimental study [46], the authors, along with an assessment of systemic hemodynamics, studied pO_2 changes in the liver, small and large intestines, as well as microcirculation (using LDF) in the muscular and mucous membranes of the small intestine. The fixed volume blood loss model was used. Blood was withdrawn 5-10% of

ставил, в среднем 35 мм рт. ст., и на протяжении последующих 30 мин практически у всех животных регистрировались «медленно-волновые» флуксации. Этой же исследовательской группой была продемонстрирована модулирующая роль нейрогенного и гуморального факторов на локально контролируемые вазомоции. Денервация исследуемой мышцы на фоне ее гипоперфузии приводила к исчезновению регулярных вазомоций, а инфузия вазопрессина в этих условиях индуцировала их повторное появление [55].

Согласно представлениям Intaglietta M. активация вазомоций при геморрагическом шоке позволяет одновременно поддерживать перфузию тканей и мобилизовать поступление интерстициальной жидкости в сосудистое русло. Увеличенная симпатическая импульсация вызывает выраженную вазоконстрикцию в большинстве органов второй группы (см. выше). Диаметр терминальных артериол может уменьшиться до значений, при которых эритроциты больше не смогут проходить через них в капилляры. В этих условиях, вазомоции могут обеспечить прерывистую перфузию несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита [33]. Этот механизм приобретает особую актуальность в условиях нарушенной деформируемости и агрегируемости эритроцитов при шоке.

В экспериментах на крысах артериолярные вазомоции и соответствующие им флуксации индуцировались в мышечной ткани с помощью гипоперфузии задней конечности животного. В этих условиях, несмотря на замедление капиллярного кровотока, плотность перфузируемых капилляров не изменялась. «Выключение» вазомоций с помощью блокаторов кальциевых каналов сопровождалось уменьшением «плотности» перфузируемых капилляров. На основании этих данных авторы сделали вывод, что в условиях критической гипоперфузии вазомоции и флуксации в мышечной ткани поддерживают нутритивный кровоток [56].

Кровопотеря сопровождается снижением перфузии как слизистой полости рта, так и стенки желудочно-кишечного тракта [57, 58]. Отмечается вазоконстрикция мезентериальных артериол и снижение кровотока в микроциркуляторном русле [59]. С помощью видеомикроскопии обнаружено, что замедление кровотока и спазм артериол в стенке кишки сохраняются даже после реинфузии [60]. Дополнительным фактором развития ишемических и реперфузионных повреждений в этих условиях является усиление адгезии и экстравазации нейтрофильных лейкоцитов [61].

Dubin A. с соавт. с помощью видеомикроскопии исследовали изменения микроциркуляции в подъязычной области, серозной и слизистой оболочках тонкой кишки овец в ходе прогрессирующей

the CBV at an interval of 10 minutes. The oxygenation of studied internal organs started to decrease after reaching the blood loss of 20% of CBV. It is noteworthy that in this study, in contrast to most others, the microvascular blood flow in small intestine mucosa did not decrease even when a blood loss volume reached 40% of CBV. The authors attributed this fact with good mesenteric blood flow autoregulation. But features of the experimental model should also be taken into account.

At the microcirculatory level, liver ischemia is manifested as a decrease in perfused sinusoids density, which develops due to endothelial edema and the blockade of capillary blood flow. In experimental settings, systemic blood pressure normalization did not provide restoration of microcirculation in the liver. The prevalence of hepatocyte necrosis during reperfusion is well correlated with the number of not perfused sinusoids [65].

Legrand M et al. showed in an experimental study [66] that hemorrhagic shock was associated with reducing of the renal blood flow, regional oxygen delivery and consumption, as well as with a decrease in pO_2 in the renal microvasculature. It was noteworthy that the fluid resuscitation strategy targeting mean blood pressure > 80 mm Hg did not lead to higher renal microvascular pO_2 compared with fluid resuscitation targeted to mean blood pressure > 80 mm Hg. Moreover, the deterioration of renal tissue oxygenation persisted even after blood autotransfusion and renal blood flow restoration.

Using LSCI Wu C. Y. et al. investigated changes in microcirculation and oxygenation simultaneously in several rat organs (intestine, liver, kidney, skeletal muscle) during hemorrhagic shock. Microcirculatory blood flow decreased to the greatest extent in the intestinal mucosa and kidneys. Tissue oxygenation decreased almost equally in all investigated internal organs. Microcirculatory alterations after reperfusion were most pronounced in the small intestine [67].

So, the severity of microcirculatory and metabolic alterations in organs during acute blood loss depends both on the severity of the blood loss (volume, duration of hypovolemia, reperfusion injury) and the functional features of the organs. During vasoconstriction, the activation of vasomotion can provide intermittent organ perfusion despite the fact that an average diameter of the arterioles would be significantly smaller than the diameter of the red blood cells, and red blood cells deformability decreased as well.

Regional blood flow and microcirculation in the myocardium and central nervous system.

During hemorrhage, the blood supply of the myocardium and brain is maintained both by redistribution of blood from other organs and by a pronounced ability of the coronary and cerebral vessels

щей острой кровопотери. В данном исследовании примечательным оказалось то, что индексы микрокровотока и линейные скорости эритроцитов в капиллярах прогрессивно снижались во всех трех областях с первых этапов кровопотери. Указанные нарушения микроциркуляции сопровождались снижением сердечного выброса, системной и «кишечной» доставки кислорода и повышением уровня лактата артериальной крови. Однако, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз и ацидоз внутри стенки кишки (рост $p\text{CO}_2\text{-gap}$) в существенной степени развивались только на последнем этапе кровопотери [58].

Есть данные, что микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке кишечника при геморрагической гиповолемии выражены в меньшей степени, чем при сепсисе. Так, в эксперименте на крысах на фоне приблизительно одинакового уровня артериальной гипотензии геморрагический шок сопровождался менее выраженным снижением «плотности» перфузируемых капилляров, чем в группе септического шока, а скорость движения эритроцитов в капиллярах в большинстве случаев сохранялась. И тем не менее, выявленные нарушения микроциркуляции при геморрагическом шоке соотносились с летальностью лабораторных животных в данной экспериментальной модели [62].

Torres Filho I. P. с соавт. в эксперименте на крысах с помощью видеомикроскопии изучали вазомоции в брыжейке тонкой кишки при острой кровопотере. В исходном состоянии вазомоции не выявлялись. При снижении уровня среднего АД до 50 мм рт. ст. у 42% животных выявлялись артериоллярные вазомоции, которые были представлены медленными колебаниями (в среднем 1,7 колебаний в мин) с относительно высокой амплитудой и быстрыми колебаниями (в среднем 7 колебаний/мин) с низкой амплитудой [59]. Похожие результаты были получены при исследовании вазомоций в поджелудочной железе крыс. Геморрагическая гипотензия вызывала снижение плотности перфузируемых капилляров, прерывистость кровотока в них и активизацию вазомоций, частота которых (в среднем 4,7 колебаний/мин) совпадала с частотой прерывистой перфузии капилляров [63].

В эксперименте сравнивались изменения сосудистого тонуса в кожных, мышечных и мезентериальных сосудистых бассейнах в условиях компенсированного и декомпенсированного геморрагического шока [64]. Сначала во всех сосудистых бассейнах отмечалась нейрогенная вазоконстрикция. Однако, в отличие от кожи, в скелетных мышцах и кишечнике некоторое время сохранялась ауторегуляция кровотока при снижении среднего АД до уровня 40–60 мм рт. ст., а также отмечалась отсроченная вазодилатация. В ходе развития геморрагического шока сосуды исследуемых областей имели разный (и меняющийся

to autoregulate the blood flow during perfusion pressure decreasing [57]. Changes in vascular tone in these organs are caused not only by the typical metabolic and myogenic factors (acidosis, hypoxemia, Bayliss effect), but also by a number of more specific regulatory mechanisms. For example, in coronary vessels the neuropeptide Y and ATP serve as cotransmitters modulating effects of sympathetic innervation [68]. In experiments on isolated coronary arterioles, it was shown that the resulting vascular tone is determined by a close interaction of endothelium (flow dependent vasodilation) and intrinsic myogenic response with pressure and flow velocity changing in the vessel [69].

Hypoxia and elevated concentration of epinephrine in blood increase the number of perfused capillaries in the myocardium [70]. This adaptive response is aimed at increasing of exchange surface area of capillaries and decreasing oxygen diffusion distance from the microvasculature to the cells. Despite the well-developed adaptive mechanisms, perfusion and contractile function of myocardium are reduced in severe blood loss and hemorrhagic shock. Reduced oxygen delivery to the myocardium can not be compensated by increasing the rate of oxygen extraction from the blood due to high values of this parameter in normal state [71, 72].

Hemorrhagic shock is accompanied by a depletion of endothelium-dependent mechanisms of vasodilation in coronary vessels, while the prostaglandin F_2 and K^+ -dependent vasoconstriction mechanisms are not substantially changed [73]. In an experimental model of hemorrhagic shock (BP 40 mmHg) application of NO-synthase inhibitors resulted in an increase in coronary and systemic vascular resistance, as well as the blood concentration of catecholamines. This was accompanied by increasing of myocardial ischemia [74]. Some experimental studies showed a decrease in the basal level of NO in the body at an early stage of severe blood loss. Exogenous sources of NO in these conditions contributed to the improvement of cardiac function and maintaining perfusion of other organs [75, 76].

Horton J. W. et al. studied the coronary blood flow distribution and myocardial ischemic injuries during hemorrhagic shock in dogs. At the baseline, the subendocardial heart regions were perfused better than epicardial, and the heterogeneity of left ventricle wall perfusion was noted as well. In the initial stage of blood loss the heterogeneity of myocardial perfusion remained. However, 2 hours after severe hemorrhagic hypotension (blood pressure of 30 mm Hg) a total myocardial hypoperfusion developed. Ischemic injuries were most pronounced in the subendocardial regions of myocardium [77]. Coronary artery stenosis aggravates alterations of regional blood flow distribution in the myocardium, which occur in hemorrhagic shock [78].

ся со временем) уровень чувствительности к норадреналину.

В упомянутом ранее экспериментальном исследовании [46] авторы, наряду с оценкой системной гемодинамики, изучали изменения pO_2 в печени, тонкой и толстой кишках, а также микроциркуляцию (методом ЛДФ) в мышечной и слизистой оболочках тонкой кишки. Использовалась модель фиксированной по объему кровопотери: кровь забиралась по 5–10% от ОЦК с интервалом в 10 мин. Оксигенация исследуемых внутренних органов начинала снижаться после достижения кровопотери 20% от ОЦК. Примечательно, что в этом исследовании, в отличие от большинства других, микрокровооток в слизистой оболочке тонкой кишки не снижался даже при объеме кровопотери 40% от ОЦК. Авторы связывают этот факт с хорошо развитой ауторегуляцией мезентериального кровотока. Но следует также учитывать особенности экспериментальной модели.

На микроциркуляторном уровне ишемия печени проявляется снижением плотности перфузируемых синусоидов, в том числе за счет развития отека эндотелия и блокады кровотока в капиллярах. В экспериментальных условиях нормализация системного артериального давления не обеспечивала восстановления микроциркуляции в печени, а обширность некроза гепатоцитов в период реперфузии хорошо коррелировала с количеством неперфузируемых синусоидов [65].

В экспериментальном исследовании Legrand M. с соавт. [66] было показано, что геморрагический шок сопровождается снижением почечного кровотока, регионарной доставки и потребления кислорода, а также снижением pO_2 в микроциркуляторном русле почек. Примечательно, что стратегия инфузионной терапии, направленная на поддержание более высокого уровня системного артериального давления (среднее АД > 80 мм рт. ст.) не увеличивала pO_2 в микроциркуляторном русле, по сравнению со стратегией поддержания среднего АД > 40 мм рт. ст. Более того, нарушения оксигенации почечной ткани сохранялись даже после аутогемотрансфузии и восстановления почечного кровотока.

Wu C. Y. с соавт. с помощью LSCI исследовали изменения микроциркуляции и оксигенации при геморрагическом шоке одновременно в нескольких органах крысы (кишечник, печень, почки, скелетная мышца). Микрокровооток в наибольшей степени снизился в слизистой оболочке тонкой кишки и в почках. Уровень оксигенации тканей снизился во всех исследуемых внутренних органах приблизительно одинаково. Реперфузионные нарушения микроциркуляции в наибольшей степени были выражены в тонкой кишке [67].

Таким образом, выраженность микроциркуляторных и метаболических нарушений в органах

Myocardial hypoperfusion during hemorrhagic shock causes rough metabolic disturbances, increasing serum levels of cardiac enzymes and contractile dysfunction, which may persist and progress after resuscitation [79].

The blood supply to the brain is regulated mostly by the local metabolic and myogenic mechanisms [80, 81]. However, it is not clear what is the relative role of these components in the cerebral autoregulation under normal and pathological conditions. Cerebral vascular tone largely depends on pCO_2 and pH of cerebrospinal fluid and to a lesser extent, on pO_2 . Furthermore, the cerebral vessels innervated by both sympathetic vasoconstrictor and parasympathetic vasodilator nerves, but in the normal state the cerebral blood flow changes very slightly under the influence of these factors [37]. An average rate of cerebral blood flow in humans is about 750 ml/min (13% of the cardiac output) and is characterized by constancy, because the whole brain exhibits almost constantly high level of metabolic activity. However, the activity of certain parts of the brain changes with time, whereby the blood flow in these parts changes as well. At the same time, the total cerebral blood flow changes insignificantly [39].

Experimental studies of Kovách AG showed that under the conditions of prolonged hypovolemic shock, limited ischemia areas occurred in the brain. Their regional distribution determined not only by the presence of boundary zones between the distribution fields of major cerebral arteries, but also by metabolism increasing (for example, in some areas of the thalamus and hypothalamus) under the influence of increased afferent impulsion (irritation of the sciatic nerve). The ischemic lesions identified during hypovolemia persisted after reperfusion [82]. These results are consistent with another study in which the cerebral blood flow (total and local) was studied in rats on the pressure controlled blood loss model using autoradiography. During blood pressure reducing to 40 mm Hg, the authors recorded an increase in the spatial heterogeneity of cerebral blood flow. In some brain structures, the local blood flow remained at control values, while severe hypoperfusion occurred in other structures [83]. In another study, the authors, using the method of labeled microspheres, showed no significant differences between blood flow in different parts of the dog's brain in hemorrhagic shock. The total cerebral blood flow significantly decreased compared to the control at the end of hypovolemia and the beginning of reperfusion, but exceeded the control values 8 hours after reperfusion [84]. However, this study has some methodological limitations that may explain the difference of the obtained results from the majority of other studies.

The dilation of small cerebral arteries and arterioles is the main adaptive response, which ensures

при острой кровопотере зависит как от тяжести кровопотери (объем, длительность гиповолемии, реперфузионные повреждения), так и от функциональных особенностей самих органов. В условиях вазоконстрикции активизация вазомоций может обеспечить прерывистую перфузию органов несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита, а деформируемость самих эритроцитов снижается.

Регионарный кровоток и микроциркуляция в миокарде и ЦНС.

Кровоснабжение миокарда и мозга при кровопотере поддерживается как за счет перераспределения крови от других органов, так и за счет выраженной способности коронарных и церебральных сосудов к ауторегуляции кровотока при снижении перфузионного давления [57]. Изменения сосудистого тонуса в этих органах обусловлены не только типичными метаболическими и миогенными факторами (ацидоз, гипоксемия, эффект Бейлиса), но и рядом более специфических механизмов регуляции. Например, в коронарных сосудах АТФ и нейропептид Y служат как котрансмиттеры, модулирующие эффекты симпатической иннервации [68]. В эксперименте на изолированных коронарных артериолах было показано, что результирующий сосудистый тонус определяется тесным взаимодействием эндотелия (поток зависимая вазодилатация) и собственно миогенных реакций при изменении давления и скорости кровотока в сосуде [69].

Гипоксия и повышенные концентрации адреналина в крови увеличивают количество перфузируемых капилляров в миокарде [70]. Данная адаптивная реакция направлена на увеличение площади обменной поверхности капилляров и уменьшение расстояния диффузии кислорода из микрососудов к клеткам. Несмотря на хорошо развитые адаптивные механизмы, кровоснабжение и сократительная функция миокарда снижаются при тяжелой кровопотере и геморрагическом шоке. При этом снижение доставки кислорода к миокарду не может быть компенсировано увеличением коэффициента экстракции кислорода из крови, из-за высоких значений этого показателя даже в нормальных условиях [71, 72].

Геморрагический шок сопровождается истощением эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации коронарных сосудов, в то время как простагландин F_2 и K^+ зависимые механизмы вазоконстрикции не претерпевают существенных изменений [73]. В экспериментальной модели геморрагического шока (АД среднее 40 мм рт. ст.) применение ингибиторов NO-синтазы приводило к повышению коронарного и системного сосудистого сопротивления, а также повышению концентрации катехоламинов в крови. Это сопровождалось усилением степени ишемии миокарда [74].

the maintenance of cerebral blood flow during perfusion pressure decreasing [80]. It was shown that the vasodilation of pial arterioles in acute blood loss occurs in parallel with the vasodilation of arterioles in the brain parenchyma and reflects the state of total cerebral blood flow [85]. Therefore, pial vessels can be used to assess microcirculation in the brain cortex. Wan Z. et al. used OPS and SDF to study microcirculation in the pial vessels of rats in the model of acute fixed volume blood loss. Blood withdrawal in the amount of 35% of the CBV led to a decrease in cardiac output and blood pressure to 60 mm Hg. Under these conditions, the perfused capillary density and microvascular flow indices in pial vessels were not different from baseline values, whereas severe hypoperfusion developed in the buccal mucosa. Based on these data the authors concluded that the cerebral microcirculation was preserved in acute blood loss despite the alterations of systemic hemodynamics and the hypoperfusion of other organs [57].

Discussing the preservation of cerebral microcirculation during acute blood loss one should take into account a number of factors and, mainly, the state of cerebral autoregulation mechanisms. Both in animals and humans, the range of change in mean BP in which cerebral blood flow is constant, ranging from 60 to 140 mm Hg [81, 86]. However, these limits can be considerably shifted according to the age and state of the body. Changes in hormonal status, traumatic brain injury, stroke and brain tumors can greatly deteriorate the autoregulation and worsen cerebral ischemia in hemorrhagic hypotension, which is of great clinical significance [81]. The type of anesthesia affects the limits of cerebral autoregulation. For example, inhalational agents increase the lower limit of autoregulation up to 70 mmHg [86, 87]. In rats under chloralhydrate anesthesia, the autoregulation threshold is about 50 mmHg [88]. Interestingly, the use of barbiturates in an experimental model of acute blood loss shifted the lower limit of autoregulation to 40 mmHg, i.e. improved cerebral blood flow resistance to hypotension [89]. In addition, it is necessary to take into account individual and typological features of the body's reactions to the blood loss and reinfusion [21].

As discussed above, it is not known exactly which of the mechanisms of cerebrovascular tone regulation is crucial in maintaining cerebral blood flow, in particular during the development of hemorrhagic hypotension. Some authors believe that the intrinsic myogenic response plays a leading role in this process due to the myocytes aimed to maintain the constancy of vascular wall tension during blood pressure changing [88]. The myogenic response is caused by Ca^{2+} -dependent mechanisms of vascular wall myocytes contraction [90]. In other studies the important role of NO home-

Ряд экспериментальных исследований указывает на снижение базального уровня NO в организме уже в ранние сроки развития тяжелой кровопотери. Экзогенные источники NO в этих условиях способствовали улучшению функции сердца и поддержанию перфузии других органов [75, 76].

Horton J. W. с соавт. изучали распределение коронарного кровотока и ишемические повреждения миокарда при геморрагическом шоке у собак. В исходном состоянии кровоснабжение субэндокардиальных отделов было лучше эпикардиальных, а также отмечалась гетерогенность перфузии стенок левого желудочка. В раннем периоде кровопотери гетерогенность перфузии миокарда сохранялась. Однако, через 2 часа тяжелой геморрагической гипотензии (АД среднее 30 мм рт. ст.) развивалась тотальная гипоперфузия миокарда. При этом ишемические повреждения в наибольшей степени были выражены в субэндокардиальных отделах миокарда [77]. Стеноз коронарных артерий усугубляет возникающие при геморрагическом шоке нарушения регионального распределения кровотока в миокарде [78].

Гипоперфузия миокарда при геморрагическом шоке вызывает грубые метаболические нарушения, повышение сывороточной концентрации кардиоспецифических ферментов и сократительную дисфункцию, которые могут сохраняться и прогрессировать в постреанимационном периоде [79].

Кровоснабжение головного мозга регулируется преимущественно местными метаболическими и миогенными механизмами [80, 81]. Однако, не совсем ясно, какова относительная роль этих компонентов в ауторегуляции мозгового кровотока в нормальных и патологических условиях. Тонус церебральных сосудов в значительной степени зависит от $p\text{CO}_2$ и pH ликвора и, в меньшей степени, от $p\text{O}_2$. Кроме того, церебральные сосуды получают как симпатическую сосудосуживающую, так и парасимпатическую сосудорасширяющую иннервацию, но в норме мозговой кровоток меняется очень слабо под действием этих факторов [37]. Средняя скорость мозгового кровотока у человека составляет примерно 750 мл/мин (13% от сердечного выброса) и отличается постоянством, поскольку в целом мозге существует почти постоянно высокий уровень метаболической активности. Однако, активность определенных отделов мозга изменяется во времени, вследствие чего кровотоков в них также изменяется, при этом общий мозговой кровоток меняется незначительно [39].

Экспериментальные исследования Kováčh A. G. показали, что в условиях длительного гиповолемического шока в головном мозге появляются ограниченные участки ишемии. Их региональное расположение определялось не столько наличием пограничных зон кровоснабжения

ostasis disorders (endothelium-dependent mechanisms) has been demonstrated in the deterioration of cerebral autoregulation. For example, NO synthesis inhibition in rat cerebral cortex was accompanied by increasing the lower limit of the autoregulation to 90 mm Hg [87]. On the other hand, an excessive increase in the concentration of NO in the brain compared to the basal level also worsened cerebral blood flow autoregulation during inhalational anesthesia with sevoflurane [86]. Sympathetic denervation of a carotid artery significantly reduced perfusion of the cerebral cortex in acute blood loss as compared to the intact animals in the experiment [91]. Presumably, as in the coronary arteries, the adaptive capacity of cerebral vessels during blood loss and shock are determined by a complex integration of multiple regulatory factors of vascular tone.

Time is another important factor determining organ blood flow and the outcome of acute blood loss. In the model of pressure controlled blood loss (blood pressure 40 mm Hg) reduction in cerebral perfusion was noted only after 90 minutes of hemorrhagic hypotension and was been associated with increased plasma and tissue concentration of endothelin-1 [92]. On the other hand, 30 minutes uncontrolled hemorrhage (liver injury) was accompanied by a decrease in brain tissue $p\text{O}_2$ in the experiment. In the group of animals, in which the infusion of vasopressors could rapidly increase cerebral perfusion pressure and oxygenation, there was a significant reduction in mortality [93].

In the experiment, brain oxygenation ($t\text{SO}_2$) was evaluated during progressive bleeding using NIRS. $t\text{SO}_2$ index began to decline at the average blood pressure level of about 78 mm Hg, i.e. at the blood pressure greater than the expected limit of blood flow autoregulation. Reducing the $t\text{SO}_2$ delayed by a few minutes relative to the reduction of blood pressure and mixed venous oxygen saturation, though the $t\text{SO}_2$ well correlated with these parameters [94]. Using a multimodal optical imaging of the brain in the experiment showed that the 4-hour hemorrhagic shock caused not only a reduction in cerebral perfusion but also mitochondrial dysfunction. In the same study, after blood reinfusion there was delayed cerebral hypoperfusion [95].

Vasomotion and fluxmotion are presented in the brain, as in most other vascular beds. The pattern of vasomotion and fluxmotion changes with the development of acute blood loss [21, 96]. Blood pressure and metabolic status are the key factors influencing the frequency and amplitude of fluxmotion in the brain. In one of the earliest experimental studies on the topic, the dependence of the local cerebral blood flow and fluxmotion from changes in systemic blood pressure and arterial blood $p\text{CO}_2$ was studied using the LDF. The cerebral blood flow started to

между бассейнами основных церебральных артерий, сколько усилением метаболических процессов (например, в ряде областей таламуса и гипоталамуса) под влиянием повышенной афферентной импульсации (раздражение седлищного нерва). Выявленные в период гиповолемии ишемические очаги персистировали и в реперфузионном периоде [82]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором мозговой кровоток (общий и локальный) изучался методом ауторадиографии на модели контролируемой по давлению кровопотери у крыс. По мере снижения среднего АД до 40 мм рт. ст. авторы регистрировали усиление степени пространственной гетерогенности мозгового кровотока: в одних структурах мозга локальный кровоток оставался на уровне контрольных значений, в то время как в других структурах отмечалась выраженная гипоперфузия [83]. Еще в одном исследовании авторы, используя метод меченных микросфер, не выявили значимых различий между кровотоком в разных отделах мозга собаки при геморрагическом шоке. Общий мозговой кровоток существенно снижался по сравнению с контролем в конце периода гиповолемии и в начале реперфузии, но превышал контрольные значения через 8 часов после реперфузии [84]. Однако, данная работа имеет ряд методических ограничений, что, возможно, объясняет отличие полученных в ней результатов от большинства других работ.

Расширение мелких артерий и артериол мозга является главной адаптивной реакцией, обеспечивающей поддержание мозгового кровотока при снижении перфузионного давления [80]. Было показано, что вазодилатация пиальных артериол при острой кровопотере происходит параллельно с вазодилатацией артериол паренхимы мозга и отражает состояние общего мозгового кровотока [85]. Поэтому пиальные сосуды могут использоваться для оценки микроциркуляции в коре головного мозга. Wan Z. с соавт. использовали видеомикроскопию (OPS и SDF) для изучения микроциркуляции в пиальных сосудах крысы на модели острой фиксированной по объему кровопотери. Забор крови в объеме 35% от ОЦК приводил к снижению сердечного выброса и среднего АД до 60 мм рт. ст. В этих условиях плотность перфузируемых капилляров и индексы микрокровотока в пиальных сосудах не отличались от исходных значений, в то время как в слизистой оболочке щеки развивалась выраженная гипоперфузия. На основании полученных данных авторы сделали заключение, что при острой кровопотере микроциркуляция в мозге сохраняется, несмотря на нарушения системной гемодинамики и гипоперфузию других органов [57].

Говоря о сохранности микроциркуляции в мозге при острой кровопотере, следует учитывать

decrease with blood pressure reducing below 50–60 mmHg (i.e., the lower limit of the autoregulation). It was shown that on the background of progressive hemorrhagic hypotension fluxmotion frequency decreased, while its amplitude showed a reversed U-shaped curve with a peak at 60–80 mm Hg. Hypercapnia reduced and hypocapnia increased fluxmotion amplitude [97]. Subsequently, the same authors showed that NO-synthase blockade led to a reduction in fluxmotion frequency and an increase in fluxmotion amplitude in the brain whereas the sympathetic and parasympathetic denervation did not influence significantly on them [91, 98].

However, the investigation of cerebral blood flow using LDF and wavelet analysis showed that hemorrhagic hypotension was accompanied by an increase in fluxmotion amplitude primarily in neurogenic frequency range [21, 99]. Noteworthy that increasing of fluxmotion amplitude at an early stage of acute blood loss was associated with the ability of a group of animals to maintain higher levels of blood pressure within the followed 60 minutes of hemorrhagic hypotension. These blood pressure «compensated» animals are also better tolerated the recovery period (after blood reinfusion) in comparison with «decompensated» animals [21]. The same group of authors, but using the model of acute fixed volume blood loss (30% of CBV) investigated the effect of perftoran administration at a dose of 3 ml/kg on the dynamics of microcirculation in the pial vessels. Compared with saline, perftoran administration at the 10th minute of hypovolemia led to a decrease in fluxmotion amplitude in the neurogenic range. Further, between the groups there were no significant differences in the level of blood pressure or local cerebral blood flow values. It was concluded that perftoran led to a decrease in stress activation of compensatory mechanisms in the regulation of cerebral blood flow during hypovolemia [99]. It should be noted that in another independent study, hemorrhagic hypotension was accompanied by increasing of fluxmotion amplitude not only in the neurogenic range but also in the endothelial one. Moreover, while decreasing blood pressure below the limit of autoregulation an increase in fluxmotion amplitude in the myogenic range was noted as well [96].

At the end of this section, the results of comparative studies of organ blood flow during acute blood loss are presented. Considering the brain and heart belong to one group of organs with similar functional characteristics of blood supply, it was expected that in the experiment similar dynamics of blood flow reduction was observed in this organs during decompensated hemorrhagic shock [92]. Wan J. J. et al. observed a simultaneous decrease in perfusion and oxygenation in the brain and skeletal muscles during haemorrhage.

ряд обстоятельств и, прежде всего, состояние механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Как у животных, так и у человека, диапазон изменений среднего АД, при котором мозговой кровоток остается постоянным, составляет от 60 до 140 мм рт. ст. [81, 86]. Однако эти границы могут существенно сдвигаться в зависимости от возраста и состояния организма. Изменения гормонального статуса, черепно-мозговая травма, инсульт и объемные образования головного мозга могут в значительной степени нарушить ауторегуляцию и усугубить ишемию мозга при геморрагической гипотензии, что имеет большое клиническое значение [81]. Вид анестезии оказывает влияние на границы ауторегуляции мозгового кровотока. Так ингаляционные анестетики повышают нижнюю границу ауторегуляции до 70 мм рт. ст. [86, 87]. У крыс при использовании хлоралгидратного наркоза порог ауторегуляции составляет около 50 мм рт. ст. [88]. Интересно отметить, что использование барбитуратов в экспериментальной модели острой кровопотери смещало нижнюю границу ауторегуляции до 40 мм рт. ст., т.е. повышало устойчивость мозгового кровотока к гипотензии [89]. Кроме того, необходимо учитывать индивидуально-типологические особенности реакций организма на кровопотерю и реинфузию [21].

Как уже обсуждалось выше, точно не известно, какой из механизмов регуляции тонуса церебральных сосудов является ключевым в поддержании мозгового кровотока, в частности при развитии геморрагической гипотензии. Некоторые авторы считают, что собственно миогенные реакции играют ведущую роль в этом процессе за счет стремления миоцитов сохранить постоянство натяжения сосудистой стенки в условиях меняющегося АД среднего [88]. В основе таких миогенных реакций лежат Ca^{2+} зависимые механизмы сокращения миоцитов сосудистой стенки [90]. В других работах была продемонстрирована важная роль нарушений гомеостаза NO (эндотелий зависимые механизмы) в ухудшении ауторегуляции мозгового кровотока. Так, ингибирование синтеза NO в коре головного мозга крыс сопровождалось повышением нижней границы ауторегуляции до 90 мм рт. ст. [87]. С другой стороны, чрезмерное повышение концентрации NO в мозге относительно базального уровня также ухудшало ауторегуляцию мозгового кровотока при ингаляционной анестезии севофлураном [86]. Симпатическая денервация одной из сонных артерий в эксперименте существенно снижала перфузию коры головного мозга при острой кровопотере по сравнению с интактными животными [91]. По-видимому, также как и в коронарном русле, адаптивные возможности церебральных сосудов при кровопотере и шоке определяются сложной интеграцией нескольких факторов регуляции сосудистого тонуса.

However, the infusion of vasopressors under these conditions improved the blood supply to the brain, but reduced muscle blood flow [100].

Pulmonary blood flow and microcirculation.

Changes in blood flow and microcirculation in the lungs during acute hemorrhage deserve special consideration because the pulmonary circulation has a number of significant features [101]:

1. The whole cardiac output of the right ventricle is pumped through the pulmonary vasculature, and the nourishment of pulmonary tissue itself is performed through the bronchial vessels from systemic circulation.

2. Pulmonary circulation compared with the systemic one is a low pressure system with little resistance to the blood flow.

3. Arteries and arterioles are thin-walled and elastic; their smooth muscles are poorly developed and richly innervated by the adrenergic vasoconstrictor fibers.

4. Pulmonary arteries and veins have virtually no collaterals.

5. Due to the high extensibility of pulmonary vessels, hydrostatic factors (body position, airway pressure, and others) greatly affect the regional differences in lung perfusion.

6. Increased heterogeneity of pulmonary ventilation and perfusion in a number of pathological conditions can significantly impair pulmonary gas exchange, primarily in the form of hypoxemia.

7. Capillary pressure increase (in acute left ventricular failure), or alveolar-capillary membrane damage can disrupt the balance of Starling forces and lead to severe pulmonary edema.

In addition to the physical and structural features of the pulmonary circulation, pulmonary vessels have a unique response to local metabolic and humoral factors circulating in the blood. A typical example is the hypoxic vasoconstriction of pulmonary arterioles with a decrease in alveolar pO_2 (Euler-Liljestrand mechanism). This reaction is aimed at restoring ventilation/perfusion ratio in lungs, for example, in bronchial obstruction. This reduces the severity of hypoxia. Hypovolaemia in acute blood loss leads not only to the active constriction of pulmonary arterioles, but also to the passive elastic recoil of the veins due to reducing of hydrostatic pressure. As a result, the blood mobilized from the pulmonary circulation, serves as a reserve to fill the left heart [101]. The blood supply to lung tissue by the bronchial vessels is also reduced, that allows to consider lung as an organ, «sacrificed» in conditions of the centralization of circulation [102].

Lungs act as a filter for toxic metabolites, and inflammatory mediators released by cells during hemorrhagic shock, and also for the bacteria and their toxins during the translocation of intestinal

Время — другой важный фактор, определяющий состояние органного кровотока и, в целом, исход острой кровопотери. Так, в модели контролируемой по давлению кровопотери (АД среднее 40 мм рт. ст.) снижение перфузии мозга отмечалось только через 90 минут геморрагической гипотензии и было ассоциировано с повышением плазменной и тканевой концентрации эндотелина-1 [92]. С другой стороны, неконтролируемая в течение 30 минут кровопотеря (травма печени) в эксперименте сопровождалась снижением pO_2 в ткани мозга. В группе животных, которым с помощью инфузии вазопрессоров удавалось быстро увеличить церебральное перфузионное давление и оксигенацию, отмечалось значительное снижение летальности [93].

С помощью NIRS в эксперименте оценивалась оксигенация мозга (tSO_2) в ходе прогрессирующего кровотечения. Показатель tSO_2 начинал снижаться при уровне среднего АД около 78 мм рт. ст., т.е. при АД, превышающем ожидаемый порог ауторегуляции кровотока. Снижение tSO_2 запаздывало на несколько минут относительно снижения среднего АД и сатурации смешанной венозной крови, хотя и хорошо коррелировало с этими показателями [94]. Использование мультимодальной оптической визуализации мозга в эксперименте показало, что 4-х часовой геморрагический шок вызывал не только снижение перфузии мозга, но и дисфункцию митохондрий. В этом же исследовании после реинфузии крови отмечалась отсроченная гипоперфузия мозга [95].

В мозге, как и в большинстве других сосудистых бассейнах, представлены вазомоции и флаксмоции, характер которых меняется при развитии острой кровопотери [21, 96]. Уровень АД и метаболический статус — ключевые факторы, влияющие на амплитудно-частотные характеристики флаксмоций в мозге. В одной из первых экспериментальных работ по этой теме с помощью ЛДФ изучалась зависимость локального мозгового кровотока и флаксмоций от изменений системного АД и pCO_2 в артериальной крови. Мозговой кровоток начинал снижаться при снижении среднего АД ниже 50–60 мм рт. ст. (т.е., нижнего порога ауторегуляции). Было показано, что на фоне прогрессирующей геморрагической гипотензии частота флаксмоций снижалась, а график изменения их амплитуды имел П-образную форму с пиком на уровне среднего АД 60–80 мм рт. ст. Гиперкапния уменьшала, а гипокапния увеличивала амплитуду флаксмоций [97]. В дальнейшем теми же авторами было показано, что блокада NO-синтазы приводила к снижению частоты и повышению амплитуды флаксмоций в мозге, в то время как симпатическая и парасимпатическая денервация не оказывала на них существенного влияния [91, 98].

microflora into the bloodstream. Blood loss as an indirect aggressive factor leads to lung damage and, in particular, structures of the air-blood barrier (the endothelium, alveolar epithelium and their basal membranes). In turn, the alteration of cellular and extracellular structures is accompanied by increased vascular permeability of hemomicrocirculatory bed that leads to the development of non-cardiogenic pulmonary edema (interstitial, alveolar), which is a central element in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [103]. ARDS develops, usually on the 1–3 days after severe trauma and may require prolonged respiratory support in these patients [104]. One of the factors of lung injury during blood loss is a disturbance of blood flow distribution at the level of the of alveoli microvasculature [105].

In experiments on rats, the morphological changes of pulmonary arteries were studied in the long-term posthemorrhagic period. The authors observed significant morphological changes comparable to the age-related changes of vessels in old age rats. This effect was manifested primarily in the reorganization of connective tissue component of vascular wall (increased amount of collagen fibers, destruction and deformation of the elastic membranes in media) and by the changes in morphometric parameters of the vessels at all levels investigated. The intraorganic arteries were characterized by a decrease in throughput [106].

Conclusion

Current approaches to the investigation of microcirculation include intravital video microscopy modifications, a number of methods based on the laser technologies and the methods for assessing tissue oxygenation and metabolic status. A relatively new approach is using mathematical analysis of oscillations in microcirculation (fluxmotion) to evaluate the regulatory mechanisms of microcirculation. Changes in regional blood flow and microcirculation during acute blood loss in a particular organ are largely determined by structural and functional features of organ's blood supply, as well as by the role of the organ in the pathogenesis of acute blood loss. In particular, the two groups of organs can be distinguished conditionally, depending on the direction of blood flow changes in them during centralization of circulation. These are «vital» and «sacrificed» organs. Changes in regional blood flow and microcirculation may have both adaptive and pathological significance depending on the stage and severity of the pathological process.

Acknowledgements: The authors are sincerely grateful to D.Sc. Yu. V. Zarzhetsky and D.Sc., Prof. V.M. Pisarev for their help in writing this review and valuable comments.

Однако исследования мозгового кровотока с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа показали, что геморагическая гипотензия сопровождается увеличением амплитуды флуксуций, прежде всего, нейрогенного диапазона [21, 99]. Примечательно, что степень повышения амплитуды таких флуксуций (уже на начальном этапе острой кровопотери) была сопряжена со способностью группы животных в дальнейшем (в течение 60 мин геморагической гипотензии) поддерживать более высокий уровень АД среднего. Эти же «компенсированные» по уровню АД среднего животные лучше переносили и восстановительный период (после реинфузии крови) по сравнению с «декомпенсированными» животными [21]. Той же группой авторов, но на модели острой, фиксированной по объему, кровопотери (30% от ОЦК) исследовалось влияние инфузии перфторана в дозе 3 мл/кг на динамику микроциркуляции в пиллярных сосудах. По сравнению с раствором NaCl 0,9% перфторан, введенный на 10-й минуте гиповолемии, приводил к снижению амплитуды флуксуций нейрогенного диапазона. Между группами в дальнейшем не наблюдалось существенных различий по уровню АД среднего и величине локального мозгового кровотока. Был сделан вывод, что перфторан приводил к снижению напряжения компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока во время гиповолемии [99]. Следует отметить, что в другом независимом исследовании геморагическая гипотензия сопровождалась увеличением амплитуды флуксуций не только нейрогенного, но и эндотелиального диапазона. Более того, при снижении АД среднего ниже порога ауторегуляции отмечалось также увеличение амплитуды флуксуций миогенного диапазона [96].

В заключении данного раздела приведем результаты сравнительных исследований органного кровотока при острой кровопотере. Учитывая принадлежность мозга и сердца к одной группе органов по функциональным особенностям кровоснабжения, вполне ожидаемо, что в эксперименте наблюдалась схожая динамика снижения кровотока в них при декомпенсации геморагического шока [92]. Wan JJ с соавт. при кровопотере наблюдали одновременное снижение перфузии и оксигенации в скелетных мышцах и мозге. Однако инфузия вазопрессоров в этих условиях улучшала кровоснабжение мозга, но снижала мышечный кровоток [100].

Регионарный кровоток и микроциркуляция в легких.

Изменения кровотока и микроциркуляции в легких при острой кровопотере заслуживают отдельного рассмотрения, поскольку малый круг кровообращения имеет ряд существенных особенностей [101]:

1. Весь сердечный выброс из правого желудочка сердца нагнетается через сосудистую сеть

легких, при этом питание самой легочной ткани осуществляется бронхиальными сосудами большого круга кровообращения.

2. Малый круг кровообращения по сравнению с большим является системой низкого давления с незначительным сопротивлением кровотоку.

3. Артерии и артериолы легких тонкостенны и эластичны; их гладкомышечные элементы развиты слабо и обильно иннервированы сосудосуживающими адренергическими волокнами.

4. Легочные артерии и вены практически не имеют коллатералей.

5. В связи с высокой растяжимостью легочных сосудов гидростатические факторы (положение тела, давление в дыхательных путях и др.) в значительной степени влияют на регионарные различия в перфузии легких.

6. Усиление неравномерности вентиляции-перфузии легких при ряде патологических состояний может существенно нарушать газообменную функцию, прежде всего в виде развития гипоксемии.

7. Повышение капиллярного давления (при острой левожелудочковой недостаточности) или повреждение альвеоло-капиллярной мембраны может нарушить баланс сил Старлинга и привести к тяжелому отеку легких.

Помимо указанных физических и структурных особенностей легочного кровообращения, легочным сосудам свойственна совершенно своеобразная реакция на местные метаболические и циркулирующие в крови гуморальные факторы. Характерным примером является гипоксическая вазоконстрикция легочных артериол при снижении альвеолярного pO_2 (эффект Эйлера — Лильестранда). Данная реакция направлена на восстановление соотношения между вентиляцией и перфузией легочной ткани, например, при обструкции бронха. Это уменьшает выраженность развивающейся гипоксемии.

Гиповолемия при острой кровопотере приводит не только к активному сокращению артериол легких, но и к пассивной эластической отдаче (спадению) венозных сосудов вследствие снижения гидростатического давления в них. В результате, мобилизованная из малого круга кровообращения, кровь случит резервом для заполнения левых камер сердца [101]. Кровоснабжение легочной ткани по системе бронхиальных сосудов также снижается, что позволяет рассматривать легкие как орган, «приносимый в жертву» в условиях централизации кровообращения [102].

Легкие выступают своеобразным фильтром для токсических метаболитов и воспалительных медиаторов, высвобождаемых клетками при геморагическом шоке, а также для бактерий и их токсинов при транслокации микрофлоры из кишечника в кровоток. Кровопотеря как непрямой фактор аг-

рессии ведет к повреждению легких и, в частности, структур аэрогематического барьера (эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран). В свою очередь альтерация клеточных и внеклеточных структур сопровождается повышением проницаемости сосудов гемомикроциркуляторного русла, что приводит к развитию некардиогенного отека легких (интерстициального, альвеолярного), являющегося центральным звеном в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [103]. ОРДС развивается, как правило, на 2–3 сутки после тяжелой травмы и может потребовать длительной респираторной поддержки у таких пациентов [104]. Одним из факторов повреждения легких при кровопотере является нарушение распределения кровотока на уровне микроциркуляторного русла альвеол [105].

В экспериментах на крысах изучались морфологические изменения артерий малого круга кровообращения в отдаленном постгеморрагическом периоде. Авторы наблюдали значительные морфологические изменения, сопоставимые с возрастными преобразованиями сосудов у крыс старческого возраста. Это проявлялось, прежде всего, в реорганизации соединительнотканного компонента стенки сосудов (увеличение содержания коллагеновых волокон, деструкция и деформация эластических мембран меди) и изменением морфометрических параметров сосудов на всех исследованных уровнях. Для внутриорганных артерий было характерно уменьшение пропускной способности [106].

Литература

1. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5 (1): 84–101.
2. Roustif M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012; 19 (1): 47–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>. PMID: 21883640
3. Kerger H., Tsai A.G., Saltzman D.J., Winslow R.M., Intaglietta M. Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (1 Pt 2): H525–H537. PMID: 9038975
4. Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>
5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1813–1825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>. PMID: 20689916
6. Eriksson S., Nilsson J., Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med. Devices (Auckl)*. 2014; 7: 445–452. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S51426>. PMID: 25525397
7. Groner W., Winkelmann J.W., Harris A.G., Ince C., Bouma G.J., Messmer K., Nadeau R.G. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* 1999; 5 (10): 1209–1212. <http://dx.doi.org/10.1038/13529>. PMID: 10502828
8. Goehart P., Khalilzada M., Bezemer R., Merza J., Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Optics Express*. 2007; 15 (23): 15101–15114. <http://dx.doi.org/10.1364/OE.15.015101>. PMID: 19550794

Заключение

Современные подходы к исследованию состояния микроциркуляции включают в себя модификации прижизненной видеомикроскопии; ряд методов, основанных на лазерных технологиях; методы оценки оксигенации и метаболического состояния тканей. Относительно новым подходом является использование математического анализа колебаний микрокровотока (флаксмоций) для оценки механизмов регуляции микроциркуляции. Изменения регионарного кровотока и микроциркуляции при острой кровопотере в том или ином органе в значительной степени определяются структурными и функциональными особенностями его кровоснабжения, а также ролью данного органа в патогенезе острой кровопотери. В частности, условно можно выделить две группы органов, в зависимости от направленности изменений кровотока в них при централизации кровообращения: «жизненно важные» или «приносимые в жертву». Изменения регионарного кровотока и микроциркуляции могут иметь как адаптивное, так и патологическое значение в зависимости от стадии и тяжести патологического процесса.

Благодарность: Авторы искренне признательны д.б.н. Заржецкому Ю.В. и д.м.н., проф. Писареву В.М. за помощь в написании обзора и сделанные ценные замечания.

References

1. Kozlov V.I. Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko-morfologicheskie aspekty izucheniya. [The system of microcirculation: clinical-morphological aspects of studying]. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5 (1): 84–101. [In Russ.]
2. Roustif M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012; 19 (1): 47–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>. PMID: 21883640
3. Kerger H., Tsai A.G., Saltzman D.J., Winslow R.M., Intaglietta M. Fluid resuscitation with O₂ vs. non-O₂ carriers after 2 h of hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (1 Pt 2): H525–H537. PMID: 9038975
4. Tokmakova T.O., Pemyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukевич D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Monitoring the microcirculation in critical conditions: possibilities and limitations. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-74>. [In Russ.]
5. De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1813–1825. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>. PMID: 20689916
6. Eriksson S., Nilsson J., Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med. Devices (Auckl)*. 2014; 7: 445–452. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S51426>. PMID: 25525397
7. Groner W., Winkelmann J.W., Harris A.G., Ince C., Bouma G.J., Messmer K., Nadeau R.G. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat. Med.* 1999; 5 (10): 1209–1212. <http://dx.doi.org/10.1038/13529>. PMID: 10502828
8. Goehart P., Khalilzada M., Bezemer R., Merza J., Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation.

31. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761–H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
32. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011; 301 (2): H442–H449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
33. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1 (2): 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>
34. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care. *Physiol. Meas.* 2007; 28 (9): R65–R86. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/R01>. PMID: 17827646
35. De Backer D., Donadello K., Cortes D.O. Monitoring the microcirculation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2012; 26 (5): 361–366. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-012-9383-8>. PMID: 22833180
36. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 66–89. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-66-89>
37. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000: 256.
38. Schlichtig R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991; 70 (1): 169–178. PMID: 2010373
39. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. В кн.: Шмидт П., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2004: 498–566.
40. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
41. Bond R.F. A review of the skin and muscle hemodynamics during hemorrhagic hypotension and shock. *Adv. Shock Res.* 1982; 8: 53–70. PMID: 6753542
42. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 133–142. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(85\)90045-7](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90045-7). PMID: 4046867
43. Sakai H., Hara H., Tsai A.G., Tsuchida E., Johnson P.C., Intaglietta M. Changes in resistance vessels during hemorrhagic shock and resuscitation in conscious hamster model. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (2 Pt 2): H563–H571. PMID: 9950858
44. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
45. Kaiser M.L., Kong A.P., Steward E., Whealon M., Patel M., Hoyt D.B., Cinat M.E. Laser Doppler imaging for early detection of hemorrhage. *J. Trauma.* 2011; 71 (2): 401–406. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318225458c>. PMID: 21825944
46. Pestel G.J., Fukui K., Kimberger O., Hager H., Kurz A., Hildebrand L.B. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *J. Surg. Res.* 2010; 160 (2): 288–293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.002>. PMID: 19482294
47. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-6-17>
48. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2015; 11 (6): 19–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-19-27>
49. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
50. Borgström P., Bruttig S.P., Lindbom L., Intaglietta M., Arfors K.E. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (1 Pt 2): H190–H196. PMID: 2375405
51. Zhao K.S., Junker D., Delano F.A., Zweifach B.W. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 143–153. PMID: 2931578
52. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
53. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2145–H2157. PMID: 10600832
54. Schmidt J.A., Breit G.A., Borgström P., Intaglietta M. Induced periodic hemodynamics in skeletal muscle of anesthetized rabbits, studied with multiple laser Doppler flow probes. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1995; 15 (1): 28–36. <http://dx.doi.org/10.1159/000178946>. PMID: 7558623
55. Schmidt-Lucke C., Borgström P., Schmidt-Lucke J.A. Low frequency flowmotion/(vasomotion) during pathophysiological conditions. *Life Sci.* 2002; 71 (23): 2713–2728. PMID: 12383879
56. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761–H1767. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00280.2006>. PMID: 16731646
57. Thorn C.T., Kyte H., Slaff D.W., Shore A.C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011; 301 (2): H442–H449. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01316.2010>. PMID: 21602466
58. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1 (2): 101–112. <http://dx.doi.org/10.1177/1358836X9000100202>
59. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care. *Physiol. Meas.* 2007; 28 (9): R65–R86. <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/28/9/R01>. PMID: 17827646
60. De Backer D., Donadello K., Cortes D.O. Monitoring the microcirculation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2012; 26 (5): 361–366. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-012-9383-8>. PMID: 22833180
61. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 66–89. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-66-89>. [In Russ.]
62. Morman D., Heller L. Физиология сердечно-сосудистой системы. [Physiology of the cardiovascular system]. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 256. [In Russ.]
63. Schlichtig R., Kramer D.J., Pinsky M.R. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991; 70 (1): 169–178. PMID: 2010373
64. Witzleb E. Функции сосудистой системы. В кн.: Шмидт П., Тевс Г. (ред.). Физиология человека. М.: Мир; 2004: 498–566. [In Russ.]
65. Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95 (3): 283–286. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>. PMID: 2143522
66. Bond R.F. A review of the skin and muscle hemodynamics during hemorrhagic hypotension and shock. *Adv. Shock Res.* 1982; 8: 53–70. PMID: 6753542
67. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvessel diameter changes during hemorrhagic shock in unanesthetized hamsters. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 133–142. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(85\)90045-7](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90045-7). PMID: 4046867
68. Sakai H., Hara H., Tsai A.G., Tsuchida E., Johnson P.C., Intaglietta M. Changes in resistance vessels during hemorrhagic shock and resuscitation in conscious hamster model. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (2 Pt 2): H563–H571. PMID: 9950858
69. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035–H2043. PMID: 10362685
70. Kaiser M.L., Kong A.P., Steward E., Whealon M., Patel M., Hoyt D.B., Cinat M.E. Laser Doppler imaging for early detection of hemorrhage. *J. Trauma.* 2011; 71 (2): 401–406. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318225458c>. PMID: 21825944
71. Pestel G.J., Fukui K., Kimberger O., Hager H., Kurz A., Hildebrand L.B. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *J. Surg. Res.* 2010; 160 (2): 288–293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.002>. PMID: 19482294
72. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (5): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-6-17>. [In Russ.]
73. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2015; 11 (6): 19–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-19-27>
74. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
75. Borgström P., Bruttig S.P., Lindbom L., Intaglietta M., Arfors K.E. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (1 Pt 2): H190–H196. PMID: 2375405
76. Zhao K.S., Junker D., Delano F.A., Zweifach B.W. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 143–153. PMID: 2931578
77. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
78. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2145–H2157. PMID: 10600832
79. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Tsentralnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri

Review

54. Meyer J.U., Borgström P., Lindbom L., Intaglietta M. Vasomotion patterns in skeletal muscle arterioles during changes in arterial pressure. *Microvasc. Res.* 1988; 35 (2): 193–203. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(88\)90062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(88)90062-3). PMID: 3367792
55. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol* (1985). 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
56. Rücker M., Strobel O., Vollmar B., Roesken F., Menger M.D. Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279 (2): H550–H558. PMID: 10924053
57. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928–932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
58. Dubin A., Pozo M.O., Ferrara G., Murias G., Martins E., Canullán C., Canales H.S., Kanoore Edul V.S., Estenssoro E., Ince C. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (3): 556–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1385-0>. PMID: 19127356
59. Torres Filho I.P., Contaijer Junior D., Garcia S., Neves L. da S. Vasomotion in rat mesentery during hemorrhagic hypotension. *Life Sci.* 2001; 68 (9): 1057–1065. PMID: 11212869
60. Fruchterman T.M., Spain D.A., Wilson M.A., Harris P.D., Garrison R.N. Complement inhibition prevents gut ischemia and endothelial cell dysfunction after hemorrhage/resuscitation. *Surgery.* 1998; 124 (4): 782–791. <http://dx.doi.org/10.1067/msy.1998.91489>. PMID: 9781002
61. Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M. Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200206000-00007>. PMID: 12045631
62. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J., Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8 Pt 1): 1526–1530. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2009065>. PMID: 11704607
63. Vollmar B., Preissler G., Menger M.D. Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): H1936–H1940. PMID: 7977824
64. Bond R.F., Bond C.H., Johnson G. 3rd. Intrinsic versus extrinsic regional vascular control during hemorrhagic hypotension and shock. *Circ. Shock.* 1986; 18 (2): 115–129. PMID: 3948337
65. Chun K., Zhang J., Biewer J., Ferguson D., Clemens M.G. Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. *Shock.* 1994; 1 (1): 3–9. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199401000-00002>. PMID: 7743324
66. Legrand M., Mik E.G., Balestra G.M., Lutter R., Pirraccio R., Payen D., Ince C. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 119–127. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c4a5e2>. PMID: 19996951
67. Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J. Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.003>. PMID: 26093177
68. Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone. Overview. *Anesthesiology.* 1993; 79 (6): 1368–1380. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199312000-00029>. PMID: 8267212
69. Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (6 Pt 2): H1706–H1715. PMID: 1750529
70. Vetterlein F., Schmidt G. Effects of propranolol and epinephrine on density of capillaries in rat heart. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (2 Pt 2): H189–H196. PMID: 6696131
71. Grover G.J., Weiss H.R. Coronary adjustments to graded hypotension in rabbits. *Circ. Shock.* 1987; 23 (1): 71–80. PMID: 3690816
72. Horton J.W. Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ. Shock.* 1989; 28 (1): 23–35. PMID: 2731319
73. Parker J.L., Shelton J.A., Defily D.V., Gute D., Laughlin M.H., Adams H.R. Coronary vascular function after hemorrhagic hypotension in dogs. *Circ. Shock.* 1993; 41 (2): 119–129. PMID: 8242880
74. Adachi T., Hori S., Miyazaki K., Nakagawa M., Inoue S., Ohnishi Y., Nakazawa H., Aikawa N., Ogawa S. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates myocardial ischemia in hemorrhagic shock in constant pressure model. *Shock.* 1998; 9 (3): 204–209. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199803000-00008>. PMID: 9525328
75. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2009; 80 (6): 707–712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.001>. PMID: 19362408
76. kriticheskih sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ.]
50. Borgström P., Bruttig S.P., Lindbom L., Intaglietta M., Arfors K.E. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (1 Pt 2): H190–H196. PMID: 2375405
51. Zhao K.S., Junker D., Delano F.A., Zweifach B.W. Microvascular adjustments during irreversible hemorrhagic shock in rat skeletal muscle. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (2): 143–153. PMID: 2931578
52. Gutierrez G., Marini C., Acero A.L., Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68 (5): 2047–2053. PMID: 2361907
53. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (6 Pt 2): H2145–H2157. PMID: 10600832
54. Meyer J.U., Borgström P., Lindbom L., Intaglietta M. Vasomotion patterns in skeletal muscle arterioles during changes in arterial pressure. *Microvasc. Res.* 1988; 35 (2): 193–203. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862\(88\)90062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(88)90062-3). PMID: 3367792
55. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol* (1985). 1993; 75 (3): 1216–1221. PMID: 8226532
56. Rücker M., Strobel O., Vollmar B., Roesken F., Menger M.D. Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279 (2): H550–H558. PMID: 10924053
57. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928–932. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cd100c>. PMID: 20068466
58. Dubin A., Pozo M.O., Ferrara G., Murias G., Martins E., Canullán C., Canales H.S., Kanoore Edul V.S., Estenssoro E., Ince C. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (3): 556–564. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1385-0>. PMID: 19127356
59. Torres Filho I.P., Contaijer Junior D., Garcia S., Neves L. da S. Vasomotion in rat mesentery during hemorrhagic hypotension. *Life Sci.* 2001; 68 (9): 1057–1065. PMID: 11212869
60. Fruchterman T.M., Spain D.A., Wilson M.A., Harris P.D., Garrison R.N. Complement inhibition prevents gut ischemia and endothelial cell dysfunction after hemorrhage/resuscitation. *Surgery.* 1998; 124 (4): 782–791. <http://dx.doi.org/10.1067/msy.1998.91489>. PMID: 9781002
61. Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M. Dalteparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock-induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200206000-00007>. PMID: 12045631
62. Nakajima Y., Baudry N., Duranteau J., Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8 Pt 1): 1526–1530. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2009065>. PMID: 11704607
63. Vollmar B., Preissler G., Menger M.D. Hemorrhagic hypotension induces arteriolar vasomotion and intermittent capillary perfusion in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5 Pt 2): H1936–H1940. PMID: 7977824
64. Bond R.F., Bond C.H., Johnson G. 3rd. Intrinsic versus extrinsic regional vascular control during hemorrhagic hypotension and shock. *Circ. Shock.* 1986; 18 (2): 115–129. PMID: 3948337
65. Chun K., Zhang J., Biewer J., Ferguson D., Clemens M.G. Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. *Shock.* 1994; 1 (1): 3–9. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199401000-00002>. PMID: 7743324
66. Legrand M., Mik E.G., Balestra G.M., Lutter R., Pirraccio R., Payen D., Ince C. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 119–127. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c4a5e2>. PMID: 19996951
67. Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J. Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.06.003>. PMID: 26093177
68. Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone. Overview. *Anesthesiology.* 1993; 79 (6): 1368–1380. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199312000-00029>. PMID: 8267212
69. Kuo L., Chilian W.M., Davis M.J. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am. J. Physiol.* 1991; 261 (6 Pt 2): H1706–H1715. PMID: 1750529
70. Vetterlein F., Schmidt G. Effects of propranolol and epinephrine on density of capillaries in rat heart. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (2 Pt 2): H189–H196. PMID: 6696131
71. Grover G.J., Weiss H.R. Coronary adjustments to graded hypotension in rabbits. *Circ. Shock.* 1987; 23 (1): 71–80. PMID: 3690816
72. Horton J.W. Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ. Shock.* 1989; 28 (1): 23–35. PMID: 2731319
73. Parker J.L., Shelton J.A., Defily D.V., Gute D., Laughlin M.H., Adams H.R. Coronary vascular function after hemorrhagic hypotension in dogs. *Circ. Shock.* 1993; 41 (2): 119–129. PMID: 8242880
74. Adachi T., Hori S., Miyazaki K., Nakagawa M., Inoue S., Ohnishi Y., Nakazawa H., Aikawa N., Ogawa S. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates myocardial ischemia in hemorrhagic shock in constant pressure model. *Shock.* 1998; 9 (3): 204–209. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199803000-00008>. PMID: 9525328
75. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2009; 80 (6): 707–712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.001>. PMID: 19362408

76. Ремизова М.И., Гербут К.А. Роль оксида азота в развитии централизации кровообращения при геморрагическом шоке в эксперименте. *Бюл. экстр. биологии и медицины*. 2014; 157 (1): 27–29. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2482-4>. PMID: 24906962
77. Horton J.W., Poehlmann D.S. Regional coronary blood flow in canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 1987; 23 (4): 271–283. PMID: 3690819
78. Kleen M., Habler O., Meisner F., Kemming G., Pape A., Messmer K. Effects of primary resuscitation from shock on distribution of myocardial blood flow. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2000; 88 (2): 373–385. PMID: 10658001
79. Dolgikh V.T., Meerson P.Z., Merginsky E.M., Rusakov V.V., Korpacheva O.V. Functional metabolic heart impairment after acute lethal hemorrhage followed by resuscitation. *Resuscitation*. 1991; 21 (2–3): 181–190. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(91\)90045-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(91)90045-Z). PMID: 1650021
80. Kontos H.A., Wei E.P. Oxygen-dependent mechanisms in cerebral autoregulation. *Ann. Biomed. Eng.* 1985; 13 (3–4): 329–334. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02584251>. PMID: 4037462
81. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161–192. PMID: 2201348
82. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147–158. PMID: 3289019
83. Waschke K.F., Riedel M., Lenz C., Albrecht D.M., van Ackern K., Kuschinsky W. Regional heterogeneity of cerebral blood flow response to graded pressure-controlled hemorrhage. *J. Trauma*. 2004; 56 (3): 591–603. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000075335.35705.E2>. PMID: 15128131
84. Slater G., Vladeck B.C., Bassin R., Brown R.S., Shoemaker W.C. Sequential changes in cerebral blood flow and distribution of flow within the brain during hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1975; 181 (1): 1–4. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197501000-00001>. PMID: 1119856
85. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): H40–H51. PMID: 6742212
86. Werner C., Lu H., Engelhard K., Unbehaun N., Kochs E. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (2): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000160586.71403.A4>. PMID: 16037169
87. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253–H1262. PMID: 10199850
88. Александрин В.В. Сохранение постоянства напряжения сосудистых стенок пиллярных артериол при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6 (4): 56–59.
89. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banssillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277–283. <http://dx.doi.org/10.1159/000179186>. PMID: 9049705
90. Faraci F.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J. Hypertens Suppl.* 1989; 7 (4): S61–S64. PMID: 2681598
91. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121–130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
92. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531–536. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F>. PMID: 12352492
93. Cavus E., Meybohm P., Doerges V., Hugo H.H., Steinfath M., Nordstroem J., Scholz J., Bein B. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation*. 2009; 80 (5): 567–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.01.013>. PMID: 19217706
94. Navarro L.H., Lima R.M., Khan M., Dominguez W.G., Voigt R.B., Kinsky M.P., Mileski W.J., Kramer G.C. Continuous measurement of cerebral oxygen saturation (rSO₂) for assessment of cardiovascular status during hemorrhagic shock in a swine model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): 140–146. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182606372>. PMID: 22847085
95. Sun N., Luo W., Li L.Z., Luo Q. Monitoring hemodynamic and metabolic alterations during severe hemorrhagic shock in rat brains. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (2): 175–184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.11.017>. PMID: 24439331
96. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 47–52.
71. Grover G.J., Weiss H.R. Coronary adjustments to graded hypotension in rabbits. *Circ. Shock*. 1987; 23 (1): 71–80. PMID: 3690816
72. Horton J.W. Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circ. Shock*. 1989; 28 (1): 23–35. PMID: 2731319
73. Parker J.L., Shelton J.A., Defully D.V., Gute D., Laughlin M.H., Adams H.R. Coronary vascular function after hemorrhagic hypotension in dogs. *Circ. Shock*. 1993; 41 (2): 119–129. PMID: 8242880
74. Adachi T., Hori S., Miyazaki K., Nakagawa M., Inoue S., Ohnishi Y., Nakazawa H., Aikawa N., Ogawa S. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates myocardial ischemia in hemorrhagic shock in constant pressure model. *Shock*. 1998; 9 (3): 204–209. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199803000-00008>. PMID: 9525328
75. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2009; 80 (6): 707–712. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.001>. PMID: 19362408
76. Ремизова М.И., Гербут К.А. Роль оксида азота в развитии централизации кровообращения при геморрагическом шоке в эксперименте. [Role of nitric oxide in development of centralization of blood circulation upon experimental hemorrhagic shock]. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2014; 157 (1): 27–29. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2482-4>. PMID: 24906962. [In Russ.]
77. Horton J.W., Poehlmann D.S. Regional coronary blood flow in canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock*. 1987; 23 (4): 271–283. PMID: 3690819
78. Kleen M., Habler O., Meisner F., Kemming G., Pape A., Messmer K. Effects of primary resuscitation from shock on distribution of myocardial blood flow. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2000; 88 (2): 373–385. PMID: 10658001
79. Dolgikh V.T., Meerson P.Z., Merginsky E.M., Rusakov V.V., Korpacheva O.V. Functional metabolic heart impairment after acute lethal hemorrhage followed by resuscitation. *Resuscitation*. 1991; 21 (2–3): 181–190. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(91\)90045-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(91)90045-Z). PMID: 1650021
80. Kontos H.A., Wei E.P. Oxygen-dependent mechanisms in cerebral autoregulation. *Ann. Biomed. Eng.* 1985; 13 (3–4): 329–334. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02584251>. PMID: 4037462
81. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161–192. PMID: 2201348
82. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147–158. PMID: 3289019
83. Waschke K.F., Riedel M., Lenz C., Albrecht D.M., van Ackern K., Kuschinsky W. Regional heterogeneity of cerebral blood flow response to graded pressure-controlled hemorrhage. *J. Trauma*. 2004; 56 (3): 591–603. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000075335.35705.E2>. PMID: 15128131
84. Slater G., Vladeck B.C., Bassin R., Brown R.S., Shoemaker W.C. Sequential changes in cerebral blood flow and distribution of flow within the brain during hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1975; 181 (1): 1–4. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197501000-00001>. PMID: 1119856
85. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): H40–H51. PMID: 6742212
86. Werner C., Lu H., Engelhard K., Unbehaun N., Kochs E. Sevoflurane impairs cerebral blood flow autoregulation in rats: reversal by nonselective nitric oxide synthase inhibition. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (2): 509–516. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000160586.71403.A4>. PMID: 16037169
87. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253–H1262. PMID: 10199850
88. Александрин В.В. Сохранение постоянства напряжения сосудистых стенок пиллярных артериол при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6 (4): 56–59.
89. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Banssillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277–283. <http://dx.doi.org/10.1159/000179186>. PMID: 9049705
90. Faraci F.M., Baumbach G.L., Heistad D.D. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J. Hypertens Suppl.* 1989; 7 (4): S61–S64. PMID: 2681598
91. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121–130. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x>. PMID: 7572208
92. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531–536. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F>. PMID: 12352492

Review

97. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431–439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
98. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Effects of nitric oxide synthesis blockade and angiotensin II on blood flow and spontaneous vasomotion in the rat cerebral microcirculation. *Acta Physiol. Scand.* 1993; 148 (4): 449–454. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09581.x>. PMID: 8213199
99. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (4): 14–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-14-22>
100. Wan J.J., Cohen M.J., Rosenthal G., Haitsma I.K., Morabito D.J., Derugin N., Knudson M.M., Manley G.T. Refining resuscitation strategies using tissue oxygen and perfusion monitoring in critical organ beds. *J. Trauma.* 2009; 66 (2): 353–357. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318195e222>. PMID: 19204507
101. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина; 1976: 463.
102. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol. (1985).* 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
103. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
104. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153
105. Conhaim R.L., Kluesner K.A., Watson K.E., Munoz-del-Rio A., Heisey D.M., Harms B.A. Hemorrhage progressively disturbs interalveolar perfusion in the lungs of rats. *Shock.* 2008; 29 (3): 410–416. <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e318145a342>. PMID: 17704732
106. Андреева С.А., Долгих В.Т. Структурно-функциональные изменения артерий малого круга кровообращения в отдаленном постгеморрагическом периоде. *Общая реаниматология.* 2008; 4 (6): 27–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-27>
93. Cavus E., Meybohm P., Doerges V., Hugo H.H., Steinfath M., Nordstroem J., Scholz J., Bein B. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation.* 2009; 80 (5): 567–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.01.013>. PMID: 19217706
94. Navarro L.H., Lima R.M., Khan M., Dominguez W.G., Voigt R.B., Kinsky M.P., Mileski W.J., Kramer G.C. Continuous measurement of cerebral oxygen saturation (rSO₂) for assessment of cardiovascular status during hemorrhagic shock in a swine model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): 140–146. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182606372>. PMID: 22847085
95. Sun N., Luo W., Li L.Z., Luo Q. Monitoring hemodynamic and metabolic alterations during severe hemorrhagic shock in rat brains. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (2): 175–184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.11.017>. PMID: 24439331
96. Aleksandrin V.V. Dinamika veivlet-spektra pri autoregulyatsii mozgovogo krovotoka. [The change of wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* 2013; 12 (3): 47–52. [In Russ.]
97. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol. Scand.* 1992; 146 (4): 431–439. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09444.x>. PMID: 1492561
98. Morita-Tsuzuki Y., Bouskela E., Hardebo J.E. Effects of nitric oxide synthesis blockade and angiotensin II on blood flow and spontaneous vasomotion in the rat cerebral microcirculation. *Acta Physiol. Scand.* 1993; 148 (4): 449–454. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09581.x>. PMID: 8213199
99. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде. *Общая реаниматология.* [Effect of perfluorane on the amplitude-frequency spectrum of fluctuations in cerebral blood flow in hemorrhagic hypotension and during the reperfusion period. *General Reanimatology.*]. 2015; 11 (4): 14–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-14-22>. [In Russ.]
100. Wan J.J., Cohen M.J., Rosenthal G., Haitsma I.K., Morabito D.J., Derugin N., Knudson M.M., Manley G.T. Refining resuscitation strategies using tissue oxygen and perfusion monitoring in critical organ beds. *J. Trauma.* 2009; 66 (2): 353–357. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318195e222>. PMID: 19204507
101. Folkov B., Nil E. Kровообращение. [Blood circulation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1976: 463. [In Russ.]
102. Darlington D.N., Jones R.O., Marzella L., Gann D.S. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J. Appl. Physiol. (1985).* 1995; 78 (6): 2025–2032. PMID: 7665395
103. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology.*]. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
104. Dutton R.P. Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25 (1): 23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atc.2006.11.007>. PMID: 17400153
105. Conhaim R.L., Kluesner K.A., Watson K.E., Munoz-del-Rio A., Heisey D.M., Harms B.A. Hemorrhage progressively disturbs interalveolar perfusion in the lungs of rats. *Shock.* 2008; 29 (3): 410–416. <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e318145a342>. PMID: 17704732
106. Andreyeva S.A., Dolgikh V.T. Strukturno-funktsionalnye izmeneniya arteriy malogo kruga krovoobrashcheniya v otдалennom postgemorragicheskom periode. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Late posthemorrhagic structural and functional changes in pulmonary circulation arteries. *General Reanimatology.*]. 2008; 4 (6): 27–33. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-27>. [In Russ.]

Submitted 16.04.16

**Профессору
Валерию Григорьевичу Василькову
75 лет**

Professor V. G. Vasilkov is 75 (in Rus)



28 июля 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения Валерия Григорьевича Василькова, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Пензенского института усовершенствования врачей.

В 1964 г. Валерий Григорьевич с отличием окончил Свердловский Государственный медицинский институт, где был Ленинским стипендиатом, затем обучался в клинической ординатуре и аспирантуре по анестезиологии и реаниматологии при кафедре госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии. Его учителями были академик А.Т. Лидский и проф. Э. К. Николаев.

В 1970 г. Васильков В. Г. защитил кандидатскую диссертацию «Локальная гипотермия в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита», в 1978 г. — докторскую диссертацию «Интенсивная терапия и реанимация с применением локальной гипотермии в неотложной хирургии органов брюшной полости». С 1969 по 1978 г. работал ассистентом на кафедре анестезиологии и реаниматологии Свердловского Государственного медицинского института. Внедрение разработанных Васильковым В. Г. методик локальной абдоминальной гипотермии в клиническую практику позволило существенно улучшить результаты лечения больных с разлитым перитонитом, панкреонекрозом и другими гнойно-септическими заболеваниями в клиниках г. Свердловска, Свердловской области и других регионах.

Разработанные Васильковым В. Г. методики локальной абдоминальной гипотермии, аппаратура для их достижения и результаты клинического применения отмечены золотой и бронзовой медалями ВДНХ СССР в 1978 г., медалью и Дипломом

международной выставки научно-технического творчества молодежи «НТТМ-78».

Научные исследования, проведенные Валерием Григорьевичем, не остались без внимания академика В. А. Неговского, который по существу «благословил» молодого доктора медицинских наук на организацию кафедры в только что открытом Пензенском институте усовершенствования врачей. До конца своих дней Владимир Александрович внимательно следил за работой этой кафедры и помогал, чем мог.

Создание кафедры анестезиологии и реаниматологии в городе, богатом своими культурными и медицинскими традициями, потребовало от Валерия Григорьевича тонкого сочетания организаторских, научных, педагогических способностей и полной самоотдачи.

Кафедра начала свою деятельность с 1 сентября 1978 г. За 8 лет на кафедре прошли повышение квалификации более 7 тысяч врачей анестезиологов-реаниматологов со всех уголков бывшего СССР, т.е. на кафедре обучался «в среднем» каждый пятый анестезиолог-реаниматолог страны, подготовлено более 100 клинических ординаторов, постоянно работает интернатура и аспирантура.

В 1979 г. профессор Васильков В. Г. был назначен проректором по учебной и научной работе Пензенского института усовершенствования врачей.

Ученики профессора Василькова В. Г. работают во всех регионах России и бывших республиках СССР, а также и за рубежом: в Германии, Израиле, Йемене, на Кипре.

Благодаря более чем 38-летней деятельности профессора Василькова В. Г. и руководимой им кафедре в Пензе и Пензенской области создана школа анестезиологов-реаниматологов, которая

пользуется заслуженным авторитетом среди коллег в стране.

Помимо клинической и педагогической деятельности профессор В.Г. Васильков проводит большую научную работу. Основное научное направление кафедры: «Анестезия, интенсивная терапия у больных с гнойно-септическими заболеваниями». Кафедра является пионером внедрения современных информационных технологий в учебный и лечебный процесс в медицине критических состояний.

По этим проблемам под руководством профессора Василькова В. Г. защищено 13 кандидатских и 4 докторских диссертации, написаны 5 монографии, опубликовано более 300 научных работ, многие из них доложены на всесоюзных, республиканских съездах и конференциях, на международных симпозиумах.

Профессор Васильков В. Г. является членом Проблемных комиссий АМН РФ «Экстремальные и терминальные состояния» и «Скорая медицинская помощь»; входит в состав редакционного совета 3-х центральных научно-практических ме-

дицинских журналов: «Анестезиология и реаниматология», «Вестник интенсивной терапии» и «Неотложная медицина».

Он неоднократно избирался членом Программного Комитета и руководителем секции Международной конференции и дискуссионного клуба «Новые информационные технологии в медицине и экологии».

За высокие показатели в лечебной, научной и организационной работе профессор В. Г. Васильков награжден «Орденом Почета», медалью «Ветеран труда», почетным знаком «Отличник здравоохранения», дипломом «Почетного члена Федерации анестезиологов-реаниматологов России».

Валерий Григорьевич Васильков пользуется уважением и авторитетом у сотрудников института и коллег из многих учреждений страны.

Друзья, коллеги, коллектив редакции журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляют Валерия Григорьевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долголетия, талантливых учеников и новых творческих успехов.

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.*

**Профессору
Геннадию Андреевичу Бояринову
70 лет**

Professor G. F. Boyarinov is 70 (in Rus)



25 августа 2006 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 47 лет врачебной, научной и педагогической деятельности Геннадия Андреевича Бояринова — заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии Нижегородской медицинской академии, Почетного члена Нижегородского и Мордовского научных обществ анестезиологов и реаниматологов, Лауреата премии Нижнего Новгорода в области медицины, действительного члена Российской академии медико-технических наук, почетного президента Азиатско-Европейского союза озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования.

Бояринов Геннадий Андреевич родился в селе Ужово Починковского района Горьковской области. В 1969 г. окончил Горьковский государственный медицинский институт им. С. М. Кирова. В этом же году был избран по конкурсу младшим научным сотрудником Горьковского НИИ Травматологии и Ортопедии в отделение термических поражений. В 1974 г. после окончания аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию «Метод внутривенного нагнетания крови при терминальных состояниях, вызванных обескровливанием в эксперименте» и был избран по конкурсу старшим научным сотрудником в Центральную Научно-исследовательскую Лабораторию Горьковского медицинского института, где работал заведующим физиологическим отделом, а в 1978 г. избран на должность заведующего данной лабораторией. В 1986 г. избран по конкурсу на должность ассистента, а в 1992 г. на должность профессора курса анестезиологии и реаниматологии Горьковского медицинского института. В 1987 г. защитил докторскую диссертацию «Влияние антигипоксантов на обратимость патологических изменений при кровопотере». С 1992 по 1995 г. заведовал курсом, а затем кафедрой анестезиологии и реани-

матологии Нижегородской ГМА. 14 июля 1993 г. присвоено ученое звание профессора по кафедре анестезиологии и реаниматологии. В сентябре 1995 г. призван на военную службу начальником кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии с курсами общей патологии и клинической лабораторной диагностики Института ФСБ России, а в сентябре 2010 г. уволен в отставку по достижении предельного возраста пребывания на военной службе. С сентября 2010 г. работал главным специалистом по анестезиологии и реаниматологии Нижегородской ОКБ им. Н. А. Семашко и выполнял функциональные обязанности директора клиники анестезиологии, реаниматологии и клинической лабораторной диагностики. В этом же году избран по конкурсу визитинг-профессором Государственной высшей профессиональной школы им. Президента Станислава Войцеховского (Польша), где читал лекции по анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и озонотерапии. Издал учебник для студентов по озонотерапии на польском языке. В марте 2011 г. избран по конкурсу заведующим кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПКВ Нижегородской ГМА, где и работает по настоящее время.

Геннадий Андреевич Бояринов заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, почетный член Всеукраинской ассоциации озонотерапевтов, Нижегородского и Мордовского научных обществ анестезиологов и реаниматологов, Лауреат премии Нижнего Новгорода в области медицины, председатель Азиатско-Европейского Союза озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования.

Геннадий Андреевич Бояринов — выдающийся ученый и педагог в области патофизиологии, анестезиологии-реаниматологии и озонотерапии, известный и уважаемый в России и за рубежом. Научные изыскания Геннадия Андрее-

вича посвящены изучению патогенеза геморрагического и травматического шока, клинической смерти, постреанимационной болезни, разработке и совершенствованию методов анестезиологического пособия, инфузионной и эфферентной терапии угрожающих жизни состояний, оптимизации технологии проведения анестезии и искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце, разработке и организации внедрения новых технологий окислительной терапии гнойно-септических заболеваний и осложнений.

По материалам научных исследований для студентов, слушателей и врачей изданы методические рекомендации, учебные пособия, избранные лекции, посвященные вопросам реанимации, интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения критических состояний.

Геннадий Андреевич Бояринов — пионер российской озонотерапии. Под его руководством обоснован и внедрен в практическую озонотерапию интрасосудистый путь введения насыщенных озоном растворов. Впервые в мире озонированный кардиоплегический раствор им был введен в коронарное русло для защиты миокарда от ишемии у больной при коррекции врожденного порока сердца. Им же впервые в мире было обосновано и внедрено в кардиохирургическую практику озонированное искусственное кровообращение. Большое значение во внедрение внутрисосудистого и внутрисосудистого путей введения озонированного физиологического раствора сыграли работы профессора Бояринова о влиянии озона на химическую структуру фармакологических средств, растворимости и распаде озона в физиологическом растворе. Профессор Бояринов со своими учениками внесли большой вклад в обоснование противогипоксического, антиоксидантного, детоксицирующего, иммуномоделирующего, анальгетического и противоотечного действия озона и расширили сферы его применения: кардио и нейрохирургия, онкология, анестезиология, реанимация и интенсивная терапия, хирургия и травматология гнойно-септических заболеваний и осложнений. По инициативе Геннадия Андреевича Бояринова и при его непосредственном участии разработана программа и проводится тематическое усовершенствование врачей и медицинских сестер различных специальностей по «Основам озонотерапии». Он стоял у истоков подготовки озонотерапевтов в России, Польше и на Украине.

Профессор Геннадий Андреевич Бояринов создатель научной школы патофизиологов, анестезиологов-реаниматологов и озонотерапевтов. Под его руководством выполнено 15 докторских и 43 кандидатских диссертаций. Он автор 637 научных работ, 6 монографий, 34 изобретений и 65 рационализаторских предложений. Научные доклады профессора Бояринова были представлены в

программах международных конгрессов и симпозиумов (Германия, Польша, Англия, Франция, Япония, Куба, США, Украина, Грузия).

Под непосредственным участием Геннадия Андреевича Бояринова в Нижнем Новгороде проведен X Всероссийский Пленум Правления общества и Федерации анестезиологов и реаниматологов; III, IV, V, VI и VII Всероссийские научно-практические конференции с международным участием «Озон и методы эфферентной терапии»; I, II и III научно-практические конференции Азиатско-Европейского союза озонотерапевтов и производителей медицинского оборудования «Озон в биологии и медицине» и I-ый Учредительный съезд анестезиологов и реаниматологов Приволжского Федерального округа. Под редакцией профессора Г. А. Бояринова изданы материалы этих научных форумов. О нем как известном ученом-медике имеется публикация в биографическом справочнике «Кто есть кто в Нижегородской области». Геннадий Андреевич является членом редакционного совета журналов «Общая реаниматология» (Россия), «Биорадикалы и антиоксиданты» (Россия), «Revista Ozonoterapia» (Мексика) и «Of Health Inequalities» (Польша). За многогранную общественную работу, подготовку квалифицированных врачей и научных кадров профессор Г. А. Бояринов награжден: знаком отличия «За заслуги в пограничной службе» II степени, нагрудным знаком «Отличник Погранслужбы» III степени, знаком отличия «За заслуги в пограничной службе» I степени, медалью «За отличие в военной службе», грамотой Директора ФПС и Директора ФПС и ФСБ России; благодарственным письмом Законодательного собрания Нижегородской области, Администрации города Нижнего Новгорода и Департамента здравоохранения Администрации города Нижнего Новгорода; высшим нагрудным знаком золотой медалью им. профессора Чижевского, медалью им. академика Неговского и золотой медалью XIX Московского международного Салона изобретений и инновационных технологий «Архимед-2016» за разработку «Технология оптимизации ведения больных с высоким риском рецидива желудочно-кишечного кровотечения».

Геннадий Андреевич Бояринов не только выдающийся ученый, врач, педагог, но и отличный семьянин — любящий муж и заботливый отец. Геннадий Андреевич замечательный, отзывчивый, честный и порядочный человек, которого любят и уважают не только в Нижнем Новгороде, но и далеко за его пределами.

Друзья и товарищи, сотрудники, коллеги и редакция журнала «Общая реаниматология» сердечно поздравляют юбиляра, желают ему доброго здоровья, активного долголетия, счастья, успехов и благополучия.

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.

Подробнее о материалах для публикации и требованиях к структурным разделам статей см. на сайте www.reanimatology.com.

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**

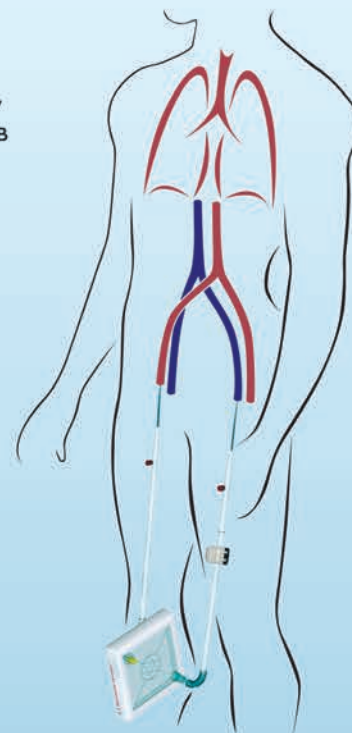
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

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



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

НЕОТОН



И операция переносится легче.

- Достоверно уменьшает общую летальность по данным мета-анализа¹
- Предупреждает кардиальные осложнения в периоперационном периоде²



Краткая информация для медицинских специалистов. Регистрационный номер: П N014030/01-2002. Торговое название препарата: Неотон. МНН: фосфокреатин. Показания к применению: Неотон применяется в составе комбинированной терапии заболеваний: интраоперационной ишемии миокарда; острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности. Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5-10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период лактации: Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриофетальное развитие кроликов. Неотон можно применять при беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Побочное действие: Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка: В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При применении в составе комбинированной терапии препарат Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах. Особые указания: Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Применение препарата Неотон в высоких дозах (5-10 г/сут.) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секрецию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах. Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А, Виа Е. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Alfa Wassermann S.p.A. Via E. Fermi n. 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Более подробную информацию смотрите в инструкции по применению или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114, Москва, Дербеневская набережная, д. 11А, сектор 2, офис 524. Тел. (495) 913-68-39.

¹ Giovanni Landoni, Alberto Zangrillo, Vladimir V. Lomivorotov, Valery Likhvantsev, Jun Ma, Francesco De Simone and Evgeny Fominskiy. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* (2016) 1–10; doi:10.1093/icvts/itw171.
² Бараев О.В. et al. Результаты применения экзогенного фосфокреатина при операциях аортокоронарного шунтирования у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова* 2012; т. 7, № 4. www.ru-neo-04 (07/16) РЕКЛАМА

Дексалгин®

декскетопрофен



ЭФФЕКТИВНОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ



- Быстрое начало действия¹
- Выраженный обезболивающий эффект²
- Снижает потребность в опиоидах^{1,2}
- Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения³
- Не подлежит предметно-количественному учету⁴

1. Hanna, M.H. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55(2):126-33.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

3. Leman P. et al. Emerg Med J. 2003; 20: 511-513

4. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®. МНН: декскетопрофен.

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, обострение ЯБЖ и ДПК, ЖКТ-кровотечения в анамнезе, активные кровотечения, нарушения коагуляции, тяжелые нарушения функции печени, умеренные/тяжелые нарушения функции почек, бронхиальная астма, тяжелая сердечная недостаточность, дети до 18 лет, беременность, лактация и др. **Противопоказан** для невраксиального (эпидурального или подобололочного, внутривенного) введения из-за входящего в состав препарата этанола. **Способ применения:** 50 мг в/в, в/м каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг, курс лечения - 2 дня. **Побочные эффекты:** боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU-Dex-10-2015. Одобрено 20.11.2015



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**